

# ORTHOTOPE HERZTRANSPLANTATION

Patientenauswahl,  
postoperative Nachsorge,  
Langzeitergebnisse

Ursula Breuel

*Oss  
München  
1986*





Digitized by the Internet Archive  
in 2026



Aus dem Deutschen Herzzentrum München, Klinik für Herz- und  
Kreislaufkrankungen  
Direktor: Prof.Dr.med. W. Rudolph

ORTHOTOPE HERZTRANSPLANTATION  
Patientenauswahl, postoperative Nachsorge, Langzeitergebnisse

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin  
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Ursula Breuel

aus  
München

Jahr  
1986

Berichterstatter: Prof.Dr.med. W. Rudolph

Mitberichterstatter: Prof.Dr.med. E. Buchborn

Tag der mündlichen Prüfung: 25.03.1986

# **Orthotope Herztransplantation**

## **I. Empfänger Auswahl**

1. Grunderkrankung
2. Alter
3. Dauer der Vorerkrankung
4. Hämodynamische und angiographische Befunde
5. Zusätzliche, die Empfänger Auswahl beeinflussende Faktoren

## **II. Spenderauswahl**

1. Todesursache
2. Alter
3. Zeitdauer bis zur Organentnahme
4. Cardiovasculäre Befunde
5. Zusätzliche, die Spenderauswahl betreffende Faktoren

## **III. Immunologische Voraussetzungen Empfänger/Spender**

1. ABO-System
2. HLA-A-System
3. Lymphozytenkreuzungstest
4. gemischte Lymphozytenkultur

## **IV. Perioperative Maßnahmen**

1. Myokardkonservierung
2. Operationstechnik

## **V. Immunsuppressive Basistherapie**

## **VI. Komplikationen**

1. Akute Abstoßung
2. Chronische Abstoßung
3. Infektion
4. Tumorwachstum

## **VII. Funktion des Spenderherzens und Ergebnisse**

1. Subjektive Befunde
2. Hämodynamische Befunde
3. Elektrophysiologische Befunde
4. Überlebensdauer



Nach der ersten orthotopen Herztransplantation 1967 durch Barnard setzte eine weltweite Aktivität ein, bis 1970 wurden 167 Transplantationen an 59 Kliniken in 20 Ländern durchgeführt. Auf Grund der enttäuschenden Ergebnisse bei fehlender Erfahrung in der Empfänger-auswahl und der postoperativen Nachsorge mit einer anfänglichen 1-Jahres Überlebensrate von 17%, führten die meisten Gruppen nach 1970 keine Transplantationen mehr durch. In Stanford wurden die Bemühungen jedoch fortgesetzt, 50% der insgesamt durchgeführten Transplantationen erfolgten bis etwa 1980 in dieser Klinik. Auch die Gruppe von Cabrol in Paris setzte ihre Tätigkeit fort. Die zum damaligen Zeitpunkt verbesserten Ergebnisse dieser beiden Gruppen, später die Entwicklung von Cyclosporin A, bedingten ein erneutes Interesse an der Herztransplantation. (9,10,11)

Dies war Anlaß, in dieser Arbeit die Erfahrungen der einzelnen Arbeitsgruppen zusammenzufassen und Faktoren seitens der Empfänger-/Spenderauswahl, der immunologischen Befunde, des operativen Vorgehens sowie der postoperativen Nachsorge zu definieren, die die Überlebensdauer beeinflussen. Hierzu dienten sowohl die Veröffentlichungen in der Literatur als auch ein Erhebungsbogen mit zehn Punkten, der an die derzeit aktiven Zentren verschickt wurde (siehe Anhang). Die Fragen sollten die Punkte klären, die aus der Literatur nicht schlüssig beantwortet werden konnten und betrafen vorwiegend die Kriterien der Empfänger- und Spenderauswahl sowie die Diagnose und Therapie der akuten und chronischen Abstoßung.

## I. Empfänger Auswahl

### 1. Grunderkrankung

Eine orthotope Herztransplantation wird bei therapierefraktärer Herzinsuffizienz durchgeführt. Nach den vorliegenden Daten war diese in 92% auf eine koronare Herzerkrankung oder dilative Cardiomyopathie zurückzuführen wie Tab.I zeigt. (5,22,25,39,40,50,66,67,79,83,89,92,100,108,136,149). Die prozentuale Verteilung lag dabei im Gesamtpatientengut mit 55% koronarer Herzerkrankung bzw. 45% dilativer Cardiomyopathie in vergleichbarer Größenordnung, wobei in einzelnen Zentren Patienten mit koronarer Herzerkrankung, in anderen Zentren Patienten mit dilativer Cardiomyopathie überwogen (22,25,79,100).

Vorwiegend in den Anfangsjahren der Transplantationsaktivität wurden auch Patienten mit einer valvulären oder kongenitalen Herzerkrankung einer Transplantation zugeführt (5,43,55,60,91). Verbesserte Korrekturmöglichkeiten einerseits als auch enttäuschende Ergebnisse bei erhöhtem Lungenwiderstand lassen diese Erkrankung heute für eine Transplantation ungeeignet erscheinen. Eine neue Perspektive bei Patienten mit erhöhtem Lungenwiderstand stellt möglicherweise die Herz-Lungen-Transplantation dar (126).

Ein Einfluß der Grunderkrankung auf die Überlebensrate wurde von Caves et al. diskutiert (27). In einer Gruppe von 54 Patienten wiesen die Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung eine günstigere Überlebensrate auf als die Patienten mit einer dilativen Cardiomyopathie. Dies ist nach Meinung der Autoren jedoch nicht auf die Grunderkrankung zurückzuführen, sondern auf die Bildung von Antikörpern nach vorausgegangener Herzoperation unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine bei einem Teil der Patienten mit koronarer Herzerkrankung. Baumgartner et al. konnten an 75 Patienten mit koronarer Herzerkrankung ebenfalls eine günstigere Überlebensrate nachweisen, wenn eine Herzoperation vorausgegangen war, dies war jedoch nicht von statistischer Signifikanz (8). Caves et al. untersuchten in der Folge die Seren von 20 Patienten - bei 8 Patienten war eine Herzoperation vorausgegangen - auf die Fähigkeit, die gemischte Lymphozytenkultur zu hemmen (41).

Immundepressive Faktoren waren bei 7 von 8 Patienten mit vorausgegangener Herzoperation nachweisbar, die Patienten waren zum Zeitpunkt der Untersuchung mit einer Spanne von 11 - 31 Monaten am Leben. Von den 12 weiteren Patienten ohne vorherige Herzoperation waren bei 10 Patienten immundepressive Faktoren nachweisbar, nur zwei dieser Patienten waren zum Zeitpunkt der Untersuchung am Leben. Die anderen Patienten waren an akuter oder chronischer Abstoßung, Infektion und Tumorwachstum verstorben. Zwischen dem Zeitpunkt des Auftretens der ersten Abstoßungskrise und der Häufigkeit der Abstoßungskrisen und dem Nachweis von immundepressiven Faktoren bestand keine Korrelation (41,42).

In einer weiteren Untersuchung zeigten Patienten, die vor der Transplantation Blutkonserven erhalten hatten, eine 1-Jahres-Überlebensrate von 75% gegenüber 30% der nicht transfundierten Patienten. Dieser Unterschied bestand jedoch nur bei Patienten, die Pferde-ATG erhalten hatten. Unter der später üblichen Therapie mit RATG war kein Unterschied mehr nachweisbar (17). Cooper et al. berichtet von einer günstigeren 3-Jahres-Überlebensrate bei transfundierten Patienten, ihre Gesamtüberlebensdauer ist nicht signifikant besser. Derzeit führen nur Rottembourget al. eine Vorbehandlung der Empfänger mit Blutkonserven durch (115).

Zusammenfassend besteht keine sichere Verbesserung der Gesamtüberlebensdauer auf Grund einer vorausgegangenen Herzoperation oder Bluttransfusion. Ebenso konnte nach einer neueren Untersuchung kein Einfluß der Grunderkrankung auf die Überlebensrate nachgewiesen werden. Ursächlich werden insgesamt günstigere Ergebnisse bei verbesserter postoperativer Therapie diskutiert (8).

## 2. Alter

Das Durchschnittsalter betrug bei 57 Patienten mit koronarer Herz-erkrankung 50,4 Jahre. 16% der Patienten waren zwischen 40 und 45 Jahre, 14% zwischen 45 und 50 Jahre, 30% zwischen 50 und 55 Jahre und 18% zwischen 55 und 60 Jahre alt. Nur ein kleiner Teil der Patienten war jünger als 40 bzw. älter als 60 Jahre (2,3,25,28,33,36,37,43,45,49,57,63,73,81,88,99,113,130,146,147). Baumgartner et al. gibt in einer großen Serie von Transplantationen ein Durchschnittsalter von 45,4 (27-63) Jahre für 78 Patienten mit koronarer Herzerkrankung an (8).

Das Durchschnittsalter von 26 Patienten mit Cardiomyopathie betrug 40,2 Jahre. 31% der Patienten waren jünger als 30 Jahre, 31% zwischen 40 und 50 Jahre alt. 8% waren älter als 60 Jahre (21,28,33,51,53,75,123,116,117,124,130,143,144,146). Baumgartner et al. geben ein Durchschnittsalter von 38 (14-64) Jahren an für 54 Patienten mit Cardio-myopathie. Bei 3 Patienten mit valvulärer Herzerkrankung betrug das Durchschnittsalter 50,7 (48-52) Jahre (8).

Baumgartner et al. konnten eine deutliche Abhängigkeit der Prognose vom Alter nachweisen. So ist die Einjahresüberlebensrate bei Patienten bis 50 Jahre deutlicher günstiger als für Patienten über 50 Jahre. Die Einjahresüberlebensrate beträgt bei Patienten unter 50 Jahre 63% , bei Patienten über 50 Jahre 39%. Kein Patient über 60 Jahre erreichte eine Überlebenszeit von 1 Jahr (8). Aufgrund dieser Erfahrung wird die oberste Altersgrenze von Grieppe et al., Reemtsma et al., mit 50 Jahren, von Barnard et al.; Cabrol et al., Copeland et al., Kliner et al., sowie Lower et al. mit 55 Jahren angegeben (6,22,40,66,83,92,108). Die oberste Altersgrenze liegt somit derzeit bei 50 - 55 Jahren.

### 3. Dauer der cardialen Vorerkrankung

Die bekannte Dauer der cardialen Vorerkrankung betrug bei insgesamt 47 Transplantat-Empfängern im Mittel 7,6 Jahre, davon bei 30 Transplantat-Empfängern mit koronarer Herzerkrankung im Mittel 6,4 Jahre (0,25-15), bei 17 Transplantat-Empfängern mit Cardiomyopathie im Mittel 9,7 Jahre (2-36), (3,4,21,28,33,36,37,49,57,75,80,81,88,89,95,99,113,116,117,121,143,144,146,147). Die Dauer der schweren Erkrankung, definiert durch das Auftreten von Ruheinsuffizienzzeichen entsprechend dem Stadium IV der NYHA-Association betrug bei insgesamt 20 Transplantat-Empfängern im Mittel 7,99 Monate

Nach einer früheren Untersuchung zeigen Patienten mit einer Erkrankungsdauer unter 5 Jahre einen günstigeren postoperativen Verlauf (33). Gefordert wurde auf Grund dieser Beobachtung eine Erkrankungsdauer unter fünf Jahren (115,120). In neueren Untersuchungen wird der Dauer der kardialen Erkrankung auf die Prognose keine Bedeutung mehr zugemessen (105).

#### 4. Haemodynamische und angiographische Befunde

Entsprechend dem klinischen Befund finden sich bei den zugänglichen Daten folgende, wie in Tab.2a und 2b aufgeführt, hämodynamische Befunde: Der mittlere re. Vorhofdruck betrug 11,04 mm Hg, der enddiastolische Druck im re. Ventrikel 13,44 mm Hg, der mittlere Pulmonalarteriendruck 34,47 mm Hg, der Widerstand im kleinen Kreislauf 5,73 Wood U im Mittel. Der mittlere li. Vorhofdruck betrug 26,74 mm Hg, der enddiastolische Druck im li. Ventrikel 29,62 mm Hg im Mittel. Der Cardiac-Index war mit 1,81 l/qm/min. im Mittel erniedrigt (2, 3, 4, 5, 21, 25, 28, 33, 36, 37, 43, 45, 49, 51, 53, 55, 57, 63, 70, 75, 80, 88, 89, 95, 116, 117, 119a, 122, 124, 130, 146, 149). Die linksventrikuläre Funktion war bei allen Patienten eingeschränkt, Kontraktilitätsparameter wie Ejektion fraction werden nicht angegeben (2, 3, 5, 25, 33, 45, 49, 51, 53, 55, 63, 75, 80, 88, 89, 113, 119a, 122, 130, 143, 144, 147).

#### Angiographische Befunde

Bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung lagen 1, 2 und in der Mehrzahl 3 Gefäßerkrankungen vor, am häufigsten fanden sich den gesamten Gefäßverlauf betreffende Veränderungen (2, 3, 5, 25, 33, 43, 45, 49, 53, 55, 70, 88, 89, 144, 147).

Von den haemodynamischen Daten ist der Lungengefäßwiderstand für die Prognose bedeutend (33, 137). Bis 1969 verstarben drei Patienten an einem akuten Rechtsherzversagen bei erhöhtem Lungenwiderstand, nur ein Patient überlebte die frühe postoperative Phase (33, 34, 38a). Aufgrund dieser ersten klinischen Erfahrung als auch der experimentellen Beobachtungen ist eine Erhöhung des Lungengefäßwiderstandes über 8 - 10 Wood Einheiten (= 640 - 800 dyn cm<sup>-5</sup> sec<sup>-1</sup>) eine absolute Kontraindikation für eine orthotope Herztransplantation (22, 40, 66, 83, 92, 105, 108). Ist er grenzwertig, sollte die intravenöse Gabe von Vasodilatoren wie Nitraten zur Senkung des Widerstandes auf etwa die Hälfte führen (105, 109). Für Patienten mit erhöhtem Lungengefäßwiderstand bietet die heterotopie Transplantation, d.h. eine sog. Hucklepacktransplantation eine Alternative (6).

#### 5. Zusätzliche, die Empfängerauswahl beeinflussende Faktoren

Auf Grund der Erfahrungen der verschiedenen Transplantationsgruppen sind Faktoren, die den postoperativen Verlauf ungünstig beeinflussen:

1) aktive Infektionen, 2) eine kürzer als 4 Wochen zurückliegende Lungenembolie, 3) ein insulinpflichtiger Diabetes mellitus, 4) eine ausgedehnte periphere oder zerebrale Gefäßerkrankung, 5) ein aktives Magen- oder Duodenalulcus, 6) Alkohol- oder Medikamentenabusus, 7) schwere Allgemeinerkrankungen, 8) psychische Erkrankungen (6,22,40,50,66,83,92,105,108).

Die genannten Erkrankungen beeinträchtigen z.T. unmittelbar den postoperativen Verlauf z.T. treten unter der erforderlichen immunsuppressiven Therapie insbesondere mit Corticosteroiden Komplikationen oder eine Verschlechterung der Begleiterkrankung auf (72). So entwickelten von 10 Patienten, die kurz vor der Transplantation eine Lungenembolie erlitten hatten, 8 Patienten eine pulmonale Infektion, 6 dieser Patienten verstarben (8). Bei Vorliegen eines insulinpflichtigen Diabetes mellitus besteht postoperativ sowohl eine erhöhte Infektanfälligkeit als auch eine Verschlechterung der Stoffwechsellage (2,3,34,72,148). Ein akutes Magen-Darm-Geschwür führt möglicherweise zu einer Blutung oder Perforation (55,98,105).

Ein geringer perfusionsbedingter Leber- und Nierenschaden wird dagegen als reversibel und den postoperativen Verlauf nicht beeinflussend angesehen. Es erfolgt jedoch keine Festlegung anhand von Leberwerten und harnpflichtigen Substanzen (43,60,63,105).

## II Spenderauswahl

### 1. Todesursache

Bei den Organspendern handelt es sich um Patienten, die eine irreversible Schädigung des Gehirns erlitten haben. Der Gehirntod wird dabei von einem unabhängigen Team von Neurologen und Neurochirurgen festgestellt. In Deutschland sind die Kriterien des Gehirntodes von der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie, wie folgt, bestimmt:

Der Gehirntod ist schon vor dem Aussetzen der Herzaktion bewiesen, wenn es im Fall einer direkten Schädigung des Gehirnes durch äußere Gewalteinwirkung, Anoxie oder intracraniellen Druckanstieg zu folgenden gleichzeitigen Ausfallserscheinungen des ZNS über 12 Stunden kommt: a) Bewußtlosigkeit, b) fehlende Spontanatmung, c) beidseitige Mydriasis und fehlende Lichtreaktion, d) isoelektrische Linie im EEG während 1-stündiger kontinuierlicher Beobachtungsdauer, e) Fortbestand der Kriterien a-c und nochmaliger Nachweis der isoelektrischen Linie im EEG nach 12 Stunden oder wenn es aus den gleichen Ursachen zu einem angiographisch nachgewiesenen intracraniellen Kreislaufstillstand kommt und diese cerebrale Zirkulationsunterbrechung wenigstens 30 Min. bestanden hat (82). Die häufigste Ursache des Hirntodes ist, wie Tabelle 3 zeigt, mit 62,8 % ein Schädelhirntrauma, verursacht durch ein Unfallgeschehen, gefolgt von der intracraniellen Blutung mit 32,4% (2,3,4,8,21,27,43,45,49,54,58,59,46,71,75,81,95,99,123,113,170a,121,139,144).

## 2. Alter

Das durchschnittliche Alter betrug bei 143 Spendern 25,4 Jahre (12-51) (8).

Die unmittelbare postoperative Transplantatfunktion wird signifikant von dem Spenderalter beeinflusst. Bei einer unauffälligen postoperativen Transplantatfunktion betrug das durchschnittliche Spenderalter 26 Jahre, bei einer ungenügenden Transplantatfunktion 45 Jahre (61a). Weiterhin besteht bei einem Spenderalter über 35 Jahren eher eine nicht bekannte koronare Herzerkrankung. Von 37 Spendern über 35 Jahre, bei denen vor Transplantatentnahme eine Coronarangiographie durchgeführt wurde, wiesen zehn eine hämodynamisch wirksame koronare Herzerkrankung auf (7,8).

Die Inzidenz einer Graft-Arteriosklerose ist bei Herzen von älteren Spendern ebenfalls höher (16).

Aufgrund dieser Beobachtungen sollte der Spender nach Copeland et al., English et al., Pennock et al., Klinner et al. und Reemtsma et al. nicht älter als 35 Jahre sein, Barnard et al., Lower et al. und Griepp et al. akzeptieren einen Spender bis zu 40 Jahren (6,22,40, 50,66,83,92,108).

Zusammenfassend sollte der Spender nicht älter als 35 - 40 Jahre sein, um eine koronare Herzerkrankung auszuschließen als auch das Auftreten einer frühzeitigen Arteriosklerose der Transplantat- Koronararterien zu vermeiden.

### 3. Zeitdauer bis zur Organentnahme

Bei 21 potentiellen Spendern mit Schädelhirntraumen oder intracranieller Blutung betrug die durchschnittliche Dauer von Klinikeinweisung bis zum Eintritt des Hirntodes 61 Stunden, vom Eintritt des Hirntodes bis zur Herzentnahme 6,5 Stunden (61a). Die postoperative Transplantatfunktion wird in dieser Gruppe von den genannten Zeitspannen nicht beeinflußt (61a).

#### 4. Cardiovasculäre Befunde

Hypotone Blutdruckwerte mit einem systolischen Druck unter 80 mmHg bestanden bei 19 von 22 Patienten. Bei allen Patienten war eine Stabilisierung des Blutdruckes über 90 mmHg systolisch möglich (61a). Eine Beeinflussung der unmittelbaren postoperativen Transplantatfunktion war in dieser Gruppe nicht nachweisbar (61a).

Bei sechs Patienten war der Blutdruck vorübergehend nicht meßbar. Bei allen Patienten konnte der Druck auf über 90 mmHg systolisch angehoben werden. In dieser Patientengruppe war die unmittelbare postoperative Funktion des Transplantates insuffizient bzw. trat ein Transplantatversagen auf, das innerhalb 72 Stunden zum Tode oder zur Retransplantation führte (61a).

Auf Grund dieser Erfahrungen stellt eine behandelbare Hypotonie beim Spender keine Kontraindikation für die Transplantation dar. Die Hypotonie ist nach Meinung der Autoren auf den plötzlichen Verlust des Vasomotorentonus mit venösem Pooling zurückzuführen (61a). Kann der Blutdruck jedoch nicht angehoben werden bzw. ist zu irgendeinem Zeitpunkt praeoperativ nicht meßbar, ist eine Myokardschädigung im Rahmen des cerebralen Geschehens anzunehmen. Wie experimentelle Untersuchungen zeigten, kann eine intracranielle Drucksteigerung eine irreversible Myokardschädigung mit Entwicklung eines Lungenödems hervorrufen (35,46,47,48,85). Histologische Untersuchungen bei Patienten, die an cerebralen Blutungen, Tumoren oder Infektionen des ZNS starben, zeigten in 8% eine fokale Myocytolyse des Myokards (35). Bei Vorliegen einer therapierefraktären Hypotonie oder einem Blutdruckabfall auf Null, ist das Herz für eine Transplantation ungeeignet (61a).

Das EKG zeigt in über 50% Veränderungen, dabei stehen unspezifische ST-Veränderungen an erster Stelle, gefolgt von einer Sinustachycardie. (61a) EKG-Veränderungen treten häufig bei intracraniellen Schädigungen auf, ohne daß sich eine cardiale Ursache eruieren läßt (52). Diese betreffen besonders die T-Welle, die sowohl negativ als auch positiv werden kann, als auch das RS-T-Segment. Zudem kann es zu einer Verlängerung der QT-Zeit kommen, die im Gegensatz zu den oben genannten Veränderungen häufig persistiert (52). Ohne nachweisbare

cardiale Grunderkrankung stellen diese Befunde keine Kontraindikation für eine Transplantation dar. Ausgeschlossen sind hierbei Q-Wellen als Hinweis auf einen vorausgegangenen Myocardinfarkt, als auch eine nicht geklärte Linksventrikelhypertropie (61a).

In den Anfangsjahren der Transplantation traten postoperativ Komplikationen auf, die durch eine traumatische Schädigung des Herzens oder eine vorbestehende kardiale Erkrankung des Spenders verursacht wurden. So wird bei stumpfen Thoraxtraumen über den Abriß der Chordae tendineae berichtet, weiterhin über das Auftreten einer Coronarthrombose (61a,121). Bei einem Spenderalter über 35 - 40 Jahren sind arteriosklerotische Veränderungen zu erwarten (43). Von 37 Patienten über 35 Jahre wiesen 10 Patienten eine signifikante, nicht bekannte koronare Herzerkrankung auf (8). Barnard et al., Baumgartner et al., Griepp et al., Klinner et al., sowie Lower et al. führen deshalb routinemäßig eine Coronarangiographie und Linksventrikulographie bei männlichen Spendern über 30-35 Jahre und weiblichen Spendern über 35-40 Jahre durch (6,7,66,83,92). Cabrol et al. und Copeland et al. stellen die Indikation individuell (22,40). Zusammenfassend ist bei Spendern über 30-35 Jahre eine invasive cardiale Diagnostik zum Ausschluß einer hämodynamisch wirksamen coronaren Herzerkrankung indiziert, weiterhin bei Verdacht auf eine traumatische Schädigung des Herzens. Bei einem Blutdruckabfall auf 0 bzw. bei Vorliegen einer therapierefraktären Hypotonie ist das Herz für eine Transplantation ungeeignet.

#### 5. Zusätzliche die Spenderauswahl betreffende Faktoren

Faktoren, die den postoperativen Verlauf ungünstig beeinflussen können, sind 1. aktive Infektion des Spenders 2. ein erheblicher Gewichtsunterschied zwischen Spender und Empfänger (61a,105).

Zum Ausschluß einer aktiven Infektion des Spenders werden Kulturen des Trachealsekretes sowie des Blutes angelegt. Dabei stellen nach einer Untersuchung pathogene Keime im Trachealsekret wie hämolyisierende Staphylokokken, Klebsiellen und Pseudomonas bei negativen Blutkulturen keine Kontraindikation für eine Transplantation dar (61a). Es erfolgt jedoch eine prophylaktische antibiotische Therapie, die die Gabe von Penicillin, Streptomycin bzw. Gentamycin und Methicillin umfaßt (61a).

Nach experimentellen Studien und vereinzelten klinischen Beobachtungen kann ein erheblicher Gewichtsunterschied von 20-25% zwischen Spender und Empfänger zu einer beeinträchtigten postoperativen Funktion führen (91,149). Ein Gewichtsunterschied von im Mittel 3kg beeinflusste in einer Untersuchung den postoperativen Verlauf nicht (61a). Derzeit wird kein zu großer Gewichtsunterschied gefordert, jedoch ohne genaue Zahlenangaben (105).

Eine zusammenfassende Darstellung der Kriterien für die Empfänger- und Spenderauswahl zeigt Tabelle 4.

### III Immunologische Voraussetzungen Empfänger/Spender

#### 1. AB0 - System

Bei allen Patienten bestand Verträglichkeit im AB0-System (17,19,21, 27,39,43,45,51,53,75,95,99,105,122,123).

Barnard et al. berichten über eine Abhängigkeit der Überlebensdauer von der Blutgruppe. Empfänger mit der Blutgruppe A oder 0 weisen eine längere Überlebensrate auf, es besteht jedoch keine statistisch signifikante Differenz (39a). Diese Ergebnisse wurden von anderen Arbeitsgruppen nicht bestätigt (50,105,109).

Derzeit wird als Voraussetzung für eine Transplantation eine Verträglichkeit im AB0-System gefordert (50,105,109).

## 2. HLA-A-System (86)

Bei Unverträglichkeit des HLA-A2-Antigens besteht eine statistisch gesicherte höhere Inzidenz der Entwicklung einer Graft-Arteriosklerose. Bei HLA-A2-Kompatibilität wiesen ca. 90% der Patienten ein Jahr postoperativ keine Koronarveränderungen auf, bei HLA-A2-Inkompatibilität dagegen nur ca. 50% der Patienten (16).

Als Voraussetzung wird deshalb eine HLA-A2-Kompatibilität angestrebt, ein Mismatch stellt jedoch keine Kontraindikation dar (39a,67, 102,105,159a).

Eine Übereinstimmung der anderen HLA-A-Antigene wird nicht gefordert.

In Untersuchungen aus dem Jahre 1969 wurde eine Zunahme der Überlebensdauer bei Abnahme des Mismatches beobachtet, gleichzeitig nahm die mittlere Überlebensdauer ohne Abstoßungskrise zu (72,138).

In einer Untersuchung an 70 Patienten konnte keine Abhängigkeit der Überlebensdauer sowie der Frequenz der Abstoßungskrisen von der Anzahl der Mismatches beobachtet werden (107). Stinson et al. konnten in einer Untersuchung von 1971 an 30 Patienten ebenfalls keinen Einfluß der Anzahl der Mismatches auf die Überlebensdauer sowie Zeitpunkt und Frequenz der Abstoßungskrisen nachweisen (134).

Griep et al. fanden bei 38 Patienten ebenfalls keine Abhängigkeit der Überlebensdauer von der Anzahl der Mismatches, es bestand jedoch eine Beziehung der Mismatches für den Zeitpunkt des Auftretens der ersten Abstoßungskrise sowie für die Abstoßungsfrequenz (63).

Bei einem Mismatch trat die erste Abstoßungskrise nach 32 Tagen ein, bei zwei und mehr Mismatches nach 16 Tagen und früher. Bei einem Mismatch betrug die Abstoßungsfrequenz 1,8, bei zwei und mehr Mismatches über 4,3 (63). Cooper et al. fanden bei Kompatibilität für ein oder zwei HLA-A oder B-Antigene eine statistisch signifikant längere 1-Jahres Überlebensrate, jedoch keine Verbesserung der Gesamtüberlebensrate (39).

Da derzeit keine eindeutigen Ergebnisse vorliegen, wird eine Übereinstimmung von HLA-A oder B-Antigenen nicht als Voraussetzung für eine Transplantation gefordert. Eine HLA-A2-Kompatibilität wird angestrebt (17,102,105,133,159a).

### 3. Lymphozytenkreuzungstest

Mittels des Lymphozytenkreuzungstestes oder Cross-Match werden präformierte cytotoxische Antikörper ausgeschlossen, um das Auftreten einer hyperakuten Abstoßung, wie dies aus der Nierentransplantation bekannt ist, zu vermeiden (5,104,105,115).

In Einzelfällen wurde jedoch eine Transplantation bei positivem Cross-Match bzw. ohne vorherige Durchführung eines Cross-Matches bei Entnahme des Spenderherzens in einem auswärtigen Krankenhaus durchgeführt (8,38,69,128,141,145).

Bei Vorliegen eines positiven Cross-Matches wird sowohl ein unauffälliger postoperativer Verlauf als auch das Auftreten einer hyperakuten Abstoßung beschrieben (38,69,128,145).

Vier Patienten mit einem positiven Cross-Match zeigten eine 100% Mortalität gegenüber 25% Mortalität bei Patienten mit negativem Cross-Match. In den Kapillaren des Spenderherzens waren Immunglobulinablagerungen nachweisbar (153).

Bei einem Patienten, bei dem eine Retransplantation durchgeführt wurde traten wiederholt Abstoßungskrisen auf, inwieweit dies auf den positiven Cross-Match zurückzuführen ist, läßt sich nicht beurteilen (8).

Aufgrund dieser Beobachtungen wird als Voraussetzung für eine Transplantation ein negativer Cross-Match gefordert (105). Ist jedoch aus zeitlichen oder technischen Gründen die Durchführbarkeit eines Cross-Matches nicht möglich, sollte ein Schnelltest mit gefrorenen Lymphozyten erfolgen, um die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens eines positiven Cross-Matches abzuschätzen (128). Bei Patienten, die gegen ein häufig vorkommendes HLA-Antigen positiv reagieren, sollte ein prospektiver Cross-Match durchgeführt werden, da ein Patient mit einer geringen Reaktion gegen ein häufig auftretendes HLA-Antigen an einer hyperakuten Abstoßung starb (153).

Bei fehlender Reaktion oder geringer Reaktion gegen ein seltenes HLA-Antigen, kann die Transplantation ohne Vorliegen eines Cross-Matches durchgeführt werden (153).

#### 4. Gemischte Lymphozytenkultur

Mittels der gemischten Lymphozytenkultur kann durch verschiedene Versuchsreihen die Reaktivität der Empfänger-Lymphozyten erfaßt werden. Weiterhin können immundepressive Faktoren nachgewiesen werden, als auch die Suppressor-Zell-Aktivität des Empfängers bestimmt werden (15,41,42).

In einer Studie von Coulson et al. bestand eine Abhängigkeit des postoperativen Verlaufes von der Reaktivität der Empfänger-Lymphozyten. Hierbei kamen gleichzeitig verschiedene immunologische Testreihen zur Anwendung, anhand eines einzelnen Versuches war keine Aussage möglich (15,42). 22 Patienten-Seren wurden auf das Vorhandensein von immundepressiven Faktoren untersucht. Hinsichtlich Tag der ersten Abstoßungskrise und Überlebensrate bestand kein Unterschied zwischen Patienten mit und ohne Serumfaktoren. 2 Patienten mit nachweisbaren Serumfaktoren zeigten postoperativ jedoch keine Abstoßungskrise (15,17,41).

Zur weiteren Klärung wurde die Suppressor-Zell-Aktivität der Empfänger-Lymphozyten untersucht. Die Patientengruppe mit einer hohen Suppressor-Zell-Aktivität wies eine längere Einjahresüberlebensrate auf (82% gegen 36%). Die Einjahresüberlebensrate der gesamten Patientengruppe betrug 61% (15). Eine Abhängigkeit der Abstoßungskrise der frühen postoperativen Phase und der Suppressor-Zell-Aktivität konnte nicht nachgewiesen werden (15). Weiterhin konnte gezeigt werden, daß Patienten mit dilativer Cardiomyopathie eine niedrigere Suppressor-Zell-Aktivität gegenüber Patienten mit koronarer Herzerkrankung aufwiesen, ein Einfluß auf die 1-Jahres-Überlebensrate war jedoch nicht nachweisbar (1,15).

Die Studien konnten zeigen, daß verschiedene Patientengruppen eine unterschiedliche Abwehrlage aufweisen, eine individuelle Aussage ist derzeit jedoch nicht möglich.

## IV Perioperative Maßnahmen

### 1. Myokardkonservierung

In der klinischen Herztransplantation kommen die normotherme und hypotherme Arbeitsweise mit und ohne Coronarperfusion zur Anwendung.

Bei der normothermen Arbeitsweise erfolgt weder eine Unterkühlung des Spenders oder Empfängers. Die Herzen des Spenders und Empfängers werden simultan in zwei benachbarten Operationsräumen excidiert, während des Transportes des Spenderherzens erfolgt keine Spülung mit einer cardioprotektiven Lösung oder Kühlung. Die mittlere Ischämiezeit betrug 36,7 Min. (+/- 5,4 Min.) (37,43,51,77,148).

Bei der hypothermen Arbeitsweise wird das entnommene Organ in einer 4-6 Grad Celsius kalten Natriumchloridlösung oder cardioplegischen Lösung unterschiedlicher Zusammensetzung auf ca. 10 Grad Celsius abgekühlt, eine zusätzliche Coronarperfusion wurde vorwiegend in den Anfangsjahren der Transplantationsaktivität durchgeführt (3,27,44, 49,54,57,59a,60,69,79,81,88,121,123,124,136,143,146). Die mittlere Ischämiezeit ohne Perfusion betrug 52 Min. (+/-12 Min.) (141). Eine Koronarperfusion mit einer cardioplegischen Lösung vor Entnahme des Spenderherzens ist jedoch erforderlich, wenn das Herz über eine längere Entfernung transportiert wird. Der Transport erfolgt dann ebenfalls in kalter Natriumchloridlösung. Die mittlere Ischämiezeit betrug 154 Min. (+/- 30 Min) (141).

Die postoperative Herzfunktion war bei der normothermen Arbeitsweise nach verschiedenen Beobachtungen beeinträchtigt. Es traten sowohl Arrhythmien als auch ein vermindertes Herzminutenvolumen auf (43,69). Bei einer hypothermen Lagerung des Herzens auch über einen längeren Zeitraum wurde unmittelbar postoperativ keine wesentlich verminderte Herzleistung beobachtet. Die Herzen schlugen vielfach spontan im Sinusrhythmus, das Herzminutenvolumen lag über 5,0 l/Min. (50,141). Aufgrund der günstigen klinischen Erfahrungen stellt die hypotherme Arbeitsweise die derzeitige Routinemethode dar.

## 2. Operationstechnik

Die Operationstechnik wurde von Lower und Shumway entwickelt und von Barnard und Cooley modifiziert.

Der Empfänger wird durch periphere Kanülierung der Hohlvenen und der Arteria femoralis communis für die Herz-Lungen-Maschine vorbereitet. Die Ventrikel werden nahe der Atrioventrikulargrube durchtrennt, Aorta und Arteria pulmonalis werden nahe der Herzklappen abgetrennt. Das Spenderherz wird in ähnlicher Weise entnommen, wobei durch die vorhofnahe Ligatur der Sinusknoten nicht verletzt werden darf. Die Implantation erfolgt durch Anastomosen der re. Vorhofwand, des Vorhofseptums, der li. Vorhofwand. Nach der Anastomosierung der Aorta wird das Herz durch das li. Vorhofohr entlüftet, anschließend erfolgt die Pulmonalisnaht. Nach den Anastomosen werden die Klammern entfernt und das Herz mit einsetzen der Coronardurchblutung erwärmt. Meist tritt eine Spontandefibrillation auf, die extracorporale Zirkulation wird beendet (109,136).

## V Immunsuppressive Basistherapie nach Transplantation

In der immunsuppressiven Basistherapie finden derzeit verschiedene Behandlungsschemata Anwendung. Die konventionelle Therapie umfasst die Gabe von Corticosteroiden, Azathioprin und Antithymocyteglobulin (ATG), seit 1980 werden Cyclosporin A und Corticosteroide eingesetzt. Derzeit wird weiterhin eine Kombinationsbehandlung mit Cyclosporin A, Azathioprin, Corticosteroiden und ATG eingesetzt. Das Vorgehen der einzelnen Arbeitsgruppen ist in Tab. 5, 6 und 7 gezeigt.

**Azathioprin:** Die Therapie beginnt praeoperativ vor Einleitung der Anaesthesie bei der konventionellen Immunsuppression mit einer einmaligen Dosis von 3-7mg/kg, in der Kombination mit Cyclosporin A werden 2-5mg/kg verabreicht. Die postoperative Dosierung richtet sich nach dem Blutbild, wobei die Leukozytenzahl nicht unter 5000, die Thrombozytenzahl nicht unter 120 000 sinken sollte (112,120,153,158,159a). Die Dosis beträgt bei der konventionellen Immunsuppression 1-3mg/kg, in Kombination mit Cyclosporin A 0,5-1,5mg/kg oral (153,158).

**Corticosteroide:** Die Therapie wird mit Methylprednisolon intravenös am Operationstag begonnen, wobei die Dosierung zwischen 200 - 1000 mg beträgt. Sobald der Patient eine orale Medikation verträgt, wird die Behandlung mit Prednison fortgesetzt. In der konventionellen Immunsuppression liegt die Erhaltungsdosis bei 0,3-0,5mg/kg, in Kombination mit Cyclosporin allein oder Azathioprin und Cyclosporin ist die Erhaltungsdosis niedriger, sie liegt bei 0,2mg/kg(6,74,105,115,136,140,153,158).

**Antithymocyteglobulin (ATG):** In den ersten zwei Jahren der Transplantationsaktivität wurde Antilymphocyteglobulin eingesetzt, 1972 wurde Antithymocyteglobulin entwickelt, das zunächst vom Pferd (HATG) gewonnen wurde, seit 1973 von Kaninchen (RATG) (17,20,62,87). Die Dosierung richtet sich nach der T-Lymphocytenkonzentration im Blut, die unter 5% betragen sollte, als auch nach der Eliminationsgeschwindigkeit. Nach 6-8 Wochen wird nach Bieber et al. eine Abnahme der Wirksamkeit beobachtet, möglicherweise hervorgerufen durch Bildung von Antikörper (8,14). Struck et al. dagegen berichten auch nach 6 Wochen über eine deutliche Suppression der Lymphocyten, die Ursache ist nicht geklärt (136). Der Verabreichungsmodus ist nicht einheitlich, es wird sowohl intravenös als auch intramuskulär gegeben (15).

**Cyclosporin A (CyA):** Cyclosporin A wird seit 1980 in der klinischen Herztransplantation angewandt (18,23,50,67,105,136,140). CyA wird derzeit sowohl mit Corticosteroiden und Azathioprin, als auch mit Corticosteroiden oder Azathioprin allein eingesetzt. Die postoperative Erhaltungsdosis liegt in Kombination mit Corticosteroiden bei 6-10mg/kg/tgl. entsprechend einem Serumspiegel von 100-250ng/ml (105,150,153,158). In Kombination mit Azathioprin allein liegt die Erhaltungsdosis bei 5-22mg/kg (168). In Kombination mit Azathioprin und Corticosteroiden wird eine Reduzierung der Dosis um 50% angegeben (153,158,159a).

Azathioprin, Corticosteroide und zunächst ALG später ATG werden als Basistherapie seit Beginn der klinischen Herztransplantation eingesetzt. Eine entscheidende Verbesserung konnte erstmals mit dem Einsatz von ATG erreicht werden, das vom Kaninchen gewonnene ATG (RATG) ist dabei dem vom Pferd gewonnenen ATG (HATG) hinsichtlich der Abstoßungsfrequenz überlegen (17,64,101). Aufgrund dieser Beobachtungen wird heute von der Mehrzahl der Arbeitsgruppen RATG eingesetzt (74,105,115,136). Der Verabreichungsmodus ist dabei nicht einheitlich. Nach Bieber et al. besteht bei der gleichzeitigen intramuskulären und intravenösen Gabe eine verzögerte Serum-Clearance-Rate gegenüber der alleinigen intramuskulären Gabe. Diese korreliert mit einem günstigeren postoperativen Verlauf, die Einjahresüberlebensrate beträgt 82% gegenüber 52% (14,15). Weitere Arbeitsgruppen geben die alleinige intravenöse Gabe an, vergleichende Untersuchungen liegen nicht vor (115,136).

Die Anwendung von CyA seit 1980 zeigte zunächst ermutigende Ergebnisse. Unter der Therapie mit CyA, Corticosteroiden und ATG traten in der frühen postoperativen Phase (60 Tage) seltener Abstoßungskrisen auf, 38% der Patienten erlitten keine Abstoßungskrise gegenüber weniger als 10% der mit Azathioprin behandelten Patienten. Inwieweit dies auch für die Therapie mit CyA und Corticosteroiden allein zutrifft, ist auf Grund der kleinen Patientenzahlen derzeit nicht beurteilbar (103). Die Häufigkeit von Infektionen scheint unter der Therapie mit CyA vermindert. Griffith et al. verglichen Herztransplantatempfänger, die mit CyA behandelt wurden (Gruppe 1) mit Nierentransplantatempfängern, die mit Azathioprin behandelt wurden (Gruppe 2). In Gruppe 1 traten

Gruppe 2(2,4 gegen 1,4/Pat.) ebenso war die Incidenz der nichtviralen Infektionen vermindert (1,5 gegen 0,9/Pat.) (67). In einer Serie von 36 Patienten wurde ebenfalls ein vermindertes Auftreten von nichtviralen Infektionen beobachtet, es bestand jedoch keine statistische Signifikanz. Die viralen Infektionen zeigten einen leichteren Verlauf, Infektionen durch Cytomegalieviren traten seltener auf (103).

Unter dieser Therapie werden jedoch eine hohe Rate an organotoxischen Nebenwirkungen beobachtet (159). Im Vordergrund steht die Nephrotoxizität mit einer Einschränkung der glomerulären Filtrationsrate (151,152,156,159,161,163). Histopathologisch finden sich atrophische Veränderungen an den Tubuli sowie eine interstitielle Fibrose (163). Diese Veränderungen sind möglicherweise irreversibel und führen zur chronischen Niereninsuffizienz (163). Von 94 Patienten entwickelten 3 Patienten (=3,2%) ein terminales Nierenversagen unter der Langzeittherapie mit Cyclosporin A (158,163).

Ähnliche Veränderungen scheinen auch an Herzen abzulaufen.

Bei drei Patienten trat eine Verschlechterung der linksventrikulären Funktion auf, histologisch zeigten sich Nekrosen ohne zelluläre Reaktion. Nach Reduktion der CyA-Dosis mit Senkung der Blutspiegel von 1000ng/ml auf 500ng/ml trat eine rasche Normalisierung auf. Nach Meinung der Autoren ist dies Ausdruck einer möglichen Kardiotoxizität von CyA, bedingt durch Obstruktion von kleinen Coronargefäßen. Experimentelle Untersuchungen sollen den Mechanismus weiter klären (159a).

Daneben findet sich unter der Therapie mit CyA histologisch eine diffuse interstitielle Fibrose am Herzen (157,165). Wie Cohen et al. an Ratten mit heterotoper Transplantation zeigen konnte finden sich diese Veränderungen nur im transplantierten Organ, nicht im eigenen (154). Nach Meinung der Autoren ist die perimyocytäre Fibrose auf weitere ätiologische Faktoren wie Ischämie oder Abstoßung zurückzuführen (154). Funktionell finden sich unter Volumenbelastung Hinweise für eine diastolische Restriktion, welches Ausmaß der Fibrose bestehen muß, um eine symptomatische Auswirkung zu zeigen, ist jedoch noch unklar (160).

Weiterhin entwickeln die Patienten eine arterielle Hypertonie, die häufig schwierig einstellbar ist (152,156,161). Möglicherweise trägt die arterielle Hypertonie zu der im Vergleich zur konventionellen immunsuppressiven Basistherapie unveränderten Incidenz von chronischer Abstoßung mit 10% pro Jahr bei (161).

Um diese Nebenwirkungen zu vermeiden wird von manchen Arbeitsgruppen CyA in niedriger Dosierung in Kombination mit Azathioprin, Corticosteroiden und teilweise ATG eingesetzt (152,158, 159a,168). Unter diesem Konzept wird über eine geringere Inzidenz von Abstoßungsreaktionen, Infektionen und Organtoxizität berichtet (153, 159a). Ein weiteres Konzept umfaßt die Gabe von CyA und Azathioprin allein, um die Nebenwirkungen der Corticosteroide zu vermeiden (168). Auf Grund der geringen Patientenzahlen sind hier weitere Beobachtungen erforderlich.

Ein einheitliches Konzept hinsichtlich der immunsuppressiven Behandlung besteht derzeit nicht. Die optimale Kombinationstherapie ist nicht definiert. Wichtig erscheint jedoch eine niedrige Dosierung von Cyclosporin A zur Vermeidung nephrotoxischer Nebenwirkungen. Interessant ist die Weiterentwicklung des Cyclosporins, tierexperimentelle Untersuchungen mit Cyclosporin G zeigen vielversprechende Ergebnisse (161).

## **VI Komplikationen**

### **1. Akute Abstoßung**

Die akute Abstoßung ist morphologisch charakterisiert durch intersti-tielle Oedembildung und Zellinfiltration (30,96). Sie ist mit 18% in einer großen Serie von Herztransplantationen unter der Standardimmunsuppression die zweithäufigste Todesursache, wobei sie innerhalb der ersten 2 postoperativen Jahre 22-27% aller Todesfälle bedingt (16). Seit 1970 wurde keine wesentliche Änderung der Häufigkeit beobachtet (16,105). Innerhalb der ersten 60 postoperativen Tage ereignet sich unter der Standardimmunsuppression (Corticosteroide, Azathioprin, ATG) durchschnittlich eine Abstoßungskrise je 22 Patiententage (61). Zwischen dem 2. und 4. postoperativen Monat tritt eine Abstoßungs-episode pro 160 Patiententage auf, zwischen dem 4. und 12. postopera-tiven Monat eine Abstoßungs-episode pro 200 Patiententage und nach dem 12. Monat eine Abstoßungs-episode pro 325 Patiententage (60). Ereignet sich eine akute Abstoßungskrise innerhalb der ersten 3 post-operativen Monate, spricht man von einer frühen akuten Abstoßungs-krise, nach dem 3. postoperativen Monat von einer späten akuten Ab-stoßungskrise.

Die Diagnose basiert unter der Standardimmunsuppression auf 1.) klinischen und elektrokardiographischen Veränderungen, 2.) auf histologischen Myocardveränderungen und 3.) auf Änderungen der zirk. T-Lymphozyten Die klinische Symptomatik einer Transplantatdysfunktion konnte bei 60% der frühen akuten Abstoßungskrisen beobachtet werden, jedoch nur in 16% der späten akuten Abstoßungskrisen (60). Wie die Tabelle 8 zeigt, besteht dabei in 47% ein Galopp-Rhythmus (59,60,78,106). Unter den laborchemischen Veränderungen imponiert in 22% ein Anstieg der GOT, in 13% ein Anstieg der LDH (61). Zu den elektrocardiogra-phischen Veränderungen zählen Spannungsabfall, Veränderungen im Be-reich der ST-T-Strecke, Drehung der elektrischen Herzachse, Arrhythmien sowie Überleitungsstörungen. Eine Abnahme der QRS-Spannung um mehr

als 20% wird in 98% der frühen akuten Abstoßungskrisen und in 100% der späten akuten Abstoßungskrisen beobachtet (60,59,61). Isolierte T-Wellen-Veränderungen in Form von Umkehrungen oder Abflachungen treten in 40% auf, ST- T-Segment-Senkungen sind in 16% zu finden (59,61). Arrhythmien treten in ca. 50% der akuten frühen und späten Abstoßungskrisen auf, diese sind, wie die Tabelle 6 zeigt, in 47% atrialen Ursprungs ( 12,59).

Erregungsleitungsstörungen treten in 11% der späten akuten Abstoßungskrisen auf (59). EKG-Veränderungen treten jedoch erst auf, wenn bereits eine zelluläre Infiltration besteht. Dies gilt auch für die echocardiographischen Veränderungen. In 60% findet sich eine Zunahme der Wanddicke des linken Ventrikels von durchschnittlich 3,4mm (2-11mm) sowie in 45% eine Zunahme der Wanddicke des re. Ventrikels um 4,6mm (3-11mm) (61,118). Mittels der endomyocardialen Biopsie gelingt in 100% der Nachweis, als auch die Klassifizierung einer akuten Abstoßungskrise (Tab.9) (31,101,109). Der histologische Nachweis einer akuten Abstoßung gelingt 1-3 Tage vor den EKG-Veränderungen, auch hier besteht jedoch bereits eine zelluläre Infiltration (101). Innerhalb der ersten 6-8 Wochen ist der Nachweis einer akuten Abstoßung bereits vor dem Auftreten zellulärer Infiltration mittels immunologischen Monitoring möglich (101). Erfasst wird hierbei ein Anstieg der unter der immunsuppressiven Therapie mit ATG verminderten T-Lymphozyten. Zu einem späteren Zeitpunkt ist dies nicht mehr möglich, da eine Normalisierung der Anzahl der T-Lymphozyten bei fehlender Wirksamkeit von ATG eingetreten ist. Die Spezifität dieser Methode wird mit 87% angegeben, die Sensitivität mit 96% (77,101,109).

Unter der Therapie mit Cyclosporin A fehlen die klinischen Zeichen einer akuten Abstoßung, selbst wenn schwere histologische Veränderungen bestehen (103,125). Das Standard-EKG ist ebenfalls unzureichend in der Diagnostik. Durch den Einsatz eines signalmittelungs Elektrokardiogramms ist die Vorhersagbarkeit zu verbessern. 92% der schweren Abstoßungskrisen in der späten postoperativen Phase werden erfasst, milde Abstoßungskrisen in der späten postoperativen Phase sowie frühe Abstoßungsreaktionen werden jedoch nicht erkannt (162). Echokardiographisch zeigt eine Reduzierung der isovolumetrischen Relaxationszeit um 10% eine Sensitivität von 87% und eine Spezifität

Änderungen der linksventrikulären Masse sowie Indices der linksventrikulären Funktion zeigen keine ausreichende Korrelation (155). Mittels des cytoimmunologischen Monitoring erscheint eine frühzeitige Diagnose möglich (166). Hierbei werden normale Lymphozyten, Lymphoblasten und aktivierte Lymphozyten differenziert, ein positiver Ausfall liegt vor bei einem Anstieg der aktivierten Lymphozyten oder Lymphoblasten. Gleichzeitig erfolgt die Bestimmung der Helfer- und Suppressor-Zellen mittels monoklonaler Antikörper. Die Sensitivität beträgt 95,3%, die Spezifität 72,4%. 27,6% der positiven Befunde waren auf eine Infektion zurückzuführen. Hier erscheint eine Unterscheidung zwischen Infektion und Abstoßung durch monoklonale Antikörper (OKT4-OKT3) möglich zu sein. Das Verhältnis ist bei einer akuten Abstoßung größer 1, bei einer Virusinfektion kleiner 1 (166). Neben dem zytoimmunologischen Monitoring ist die endomyokardiale Biopsie die wichtigste diagnostische Methode (103,125).

Die meisten histologischen Veränderungen, die unter der Standardimmunsuppression auftreten, sind auch unter der Therapie mit CyA nachweisbar, sie treten jedoch weniger diffus auf, so daß mehrere Gewebeproben aus verschiedenen Arealen des rechten Ventrikels erforderlich sind (68,103). Der wesentliche Unterschied unter der Therapie mit CyA ist das Fehlen der Ödembildung. Dies ist möglicherweise verantwortlich für die fehlenden klinischen und elektrokardiographischen Veränderungen. Die Ursache ist nicht bekannt, es wird eine Änderung der Immunantwort diskutiert (103).

Da sich eine geringe lymphozytäre Infiltration spontan zurückbilden kann, wird die Indikation zur Therapie erst bei gleichzeitig bestehender Nekrose als gegeben angesehen (67,103).

Zusammenfassend ist die Myokardbiopsie derzeit die wichtigste diagnostische Maßnahme zur Erkennung einer akuten Abstoßungskrise unter der Therapie mit CyA. Es bestehen jedoch Ansatzpunkte durch unterschiedliche Techniken wie signalmittelungs EKG, NMR, zytologische Beurteilung der Lymphozyten die Diagnose einer akuten Abstoßungskrise auf nicht invasivem Wege zu ermöglichen.

Die Therapie der frühen akuten Abstoßung erfolgt in Abhängigkeit von der Basisimmunsuppression wie Tab. 10 zeigt. Unter der Standardimmunsuppression erfolgt eine erneute Gabe von Methylprednisolon in einer Dosierung von 1-3g täglich intravenös für einige Tage bei gleichzeitiger Erhöhung der oralen Prednison-Therapie. Actinomycin wird in einer Dosierung von 200µg intravenös bei ausreichender Leukozyten- und Thrombozytenzahl verabreicht, die Therapie mit RATG wird erneut aufgenommen. Für kurze Zeit erfolgt eine erneute Heparinisierung (6,22,40,66,78,83,108,136).

95% der frühen, akuten Abstoßungskrisen sind mit den genannten Maßnahmen zu beherrschen(78). Ist die Abstoßungskrise nicht beherrschbar, erfolgt eine weitere Erhöhung der Dosierung von Methylprednisolon, RATG

soweit möglich von Actinomycin. Weiterhin kann ATG, das von Ziegen gewonnen wird, eingesetzt werden. Oyer et al. wandte diese Substanz bei 5 Patienten an, bei 4 Patienten war eine vollständige Normalisierung des histologischen Befundes nachweisbar (101). Bei einer späten akuten Abstoßungskrise erfolgt zunächst eine Erhöhung der Prednison-Dosis auf 100mg tägl., diese wird anschließend um 5mg tägl. reduziert bis zu einer Dosis, die 10mg über dem Ausgangswert liegt. Die weitere Reduzierung erfolgt langsam (8,78). In 50% ist damit eine ausreichende Behandlung möglich (8). Kommt es unter dieser Therapie zu keiner Rückbildung, erfolgt eine Biopsie. Das weitere Vorgehen ist wie bei den frühen akuten Abstoßungskrisen (8,78).

Erfolgt die Immunsuppression mit CyA, erfolgt je nach histologischem Befund eine Erhöhung der oralen Prednisontherapie oder eine intravenöse Stoßtherapie mit Corticosteroiden (67,103). Bei unzureichender Ansprechbarkeit wird zusätzlich RATG verabreicht (Tab.11) (103). Die Abstoßungskrisen scheinen leichter zu verlaufen, 60% der Abstoßungskrisen sprachen auf eine alleinige Erhöhung der oralen Corticosteroidtherapie an, im Vergleich zu 22% der unter der konventionellen immunsuppressiven Therapie auftretenden Abstoßungskrisen. In einer Serie von 35 Patienten verstarb kein Patient an einer Abstoßungskrise (103).

Durch Einsatz von RATG zusammen mit den diagnostischen Möglichkeiten der Endomyokardbiopsie und des immunologischen Monitoring konnte eine deutliche Steigerung der Überlebensrate erreicht werden. So betrug die 1-Jahres Überlebensrate von 1973-1974 44%, seit 1974 63% (78). Mit Anwendung von CyA in der klinischen Herztransplantation konnte eine weitere Verbesserung des postoperativen Verlaufes erzielt werden, wenn auch die Abstoßungsdiagnostik durch fehlende klinische und elektrokardiographische Kriterien erschwert ist. Die Inzidenz der Abstoßungskrisen ist deutlich niedriger, gleichzeitig ist die Infektionshäufigkeit reduziert. Um die organotoxischen Nebenwirkungen herabzusetzen, ist eine niedrige Dosierung erforderlich. Hierbei ist die Kombination mit weiteren Immunsuppressiva notwendig. Die "optimale" Behandlung ist Gegenstand der Diskussion, neuere Präparate wie Cyclosporin G sind in nächster Zeit zu erwarten (159).

## 2. Chronische Abstoßung

Die chronische Abstoßung ist morphologisch charakterisiert durch obliterierende Gefäßveränderungen (Tab.12) (13,96). Nach Kosek und Bieber führt die Schädigung der Intima auf immunologischer Basis zur Bildung von Mikrothromben, die letztlich zur intimalen Fibrose führen, wie Tab.13 zeigt (13,17,21,84).

Drei Faktoren beeinflussen statistisch signifikant das Auftreten einer Arteriosklerose, das Spenderalter, der Triglyzeridspiegel und eine Unverträglichkeit des HLA-A2-Antigens. In einer Multivarianzanalyse bleiben ein Triglyzeridspiegel über 280mg sowie eine HLA-A2-Unverträglichkeit von wesentlicher Bedeutung (16).

Eine Graft-Arteriosklerose kann nur durch eine Coronarangiographie erfaßt werden, da aufgrund der Denervierung keine pectanginöse Symptomatik auftritt (78,127).

Therapeutisch werden, wie Tab. 14 zeigt, seit 1969 sowohl Antikoagulantien bzw. Thrombozytenaggregationshemmer als auch diätetische Maßnahmen eingesetzt (6,22,40,63,65,66,83,92,102,108,127). Bei Übergewichtigkeit wird eine kalorienreduzierte Diät mit einem verminderten Anteil an gesättigten Fettsäuren eingesetzt (8,63). Unter diesen Maßnahmen zeigte sich ein deutlich selteneres Auftreten arteriosklerotischer Veränderungen. Zwischen 1968 und 1969 war die Graft-Arteriosklerose in 78% Ursache für ein Transplantatversagen (16). Zwischen 1970 und 1973 bzw. 1974 bis 1979 war die Graft-Arteriosklerose dagegen nur in 19 bzw. 24% verantwortlich für ein Transplantatversagen (16). Die Inzidenz des Transplantatversagens nach 4 bis 5 Jahren postoperativ beträgt 12% pro Patientenjahr (16).

Derzeit wird aufgrund dieser Ergebnisse angestrebt, HLA-A2-Unverträglichkeiten zu vermeiden, Herzen von Spendern unter 35 Jahren zu erhalten und den Triglyzeridspiegel im Normbereich zu halten. Weitere prospektive Langzeitstudien sind erforderlich, um die Wirksamkeit dieser Maßnahmen nachzuweisen (105).

### 3. Infektion

Infektionen stellen die wichtigste Komplikation der immunsuppressiven Therapie dar. Unter der Standardimmunsuppression beträgt die Letalität in einer Serie von 206 Patienten 58%, in den ersten 3 Monaten sind Infektionen für 65% der Todesfälle verantwortlich (105). Nach Mason et al. besteht während einer Intensivierung der immunsuppressiven Therapie mit Methylprednisolon und ATG aufgrund einer akuten Abstoßungskrise eine erhöhte Infektionshäufigkeit. Die Inzidenz beträgt 5,8 auf 1000 Patiententage in der aufgrund einer Abstoßungskrise behandelten Patientengruppe gegenüber einer Inzidenz von 1,3 auf 1000 Patiententage in der nicht behandelten Patientengruppe (93). Eine Untersuchung von 1982 dagegen zeigt keine Abhängigkeit der Letalität aufgrund von Infektionen von der Häufigkeit der akuten Abstoßungskrisen, der Gesamtdosis von Methylprednisolon, ATG und Prednison während des ersten postoperativen Jahres als auch des Empfängeralters (16).

Unter der Therapie mit CyA starben 6 von 57 Patienten an einer Infektion (67,103).

Wie die Tab.15 zeigt, werden über die Hälfte der Infektionen unter der Standardimmunsuppression durch Bakterien verursacht, gefolgt von Viren und Pilzen (78,102). Unter den Bakterien finden sich vor allem *Escherichia coli* (16,2%), *Klebsiellen* (15,4%), *Pseudomonas*(8,8%), *Staphylokokkus aureus* (9,5%), anaerobe Keime (12,5%), *Haemophilus* (4,7%) und *Enterobacter* (4,4%). Infektionen, die durch *Escherichia coli* und *Klebsiellen* verursacht waren, verliefen in 36 bzw. 47% tödlich (78,102). Bei den Virusinfektionen stehen Herpes simplex (47,5%) und Herpes zoster (28,7%) an erster Stelle, gefolgt von Cytomegalie-Viren (11,2%). Pilzinfektionen werden am häufigsten durch *Aspergillus* (64,4%) und *Candida* (15,2%) verursacht, wobei die Infektionen verursacht durch *Aspergillus* in über 50% tödlich verlaufen. Eine Generalisierung der Pilzinfektion verläuft in nahezu 100% tödlich (78,102). Bei Infektionen durch Protozoen findet man am häufigsten *Pneumozystis* (72,7%) (78).

Unter der Therapie mit CyA traten Infektionen, die durch Bakterien oder Pilze verursacht wurden, seltener auf. Eine erhöhte Inzidenz an viralen Infektionen wurde nicht beobachtet. Die Infektionen zeigten einen leichteren

Verlauf und waren besser therapierbar (67,103).

Die bevorzugte Lokalisation von Infektionen ist die Lunge mit 48,1%, gefolgt vom Urogenitaltrakt (6,8%) und Zentralnervensystem (3,3%). Weiterhin finden sich mit 10,1% gehäuft Septikämien (78). Unter der Therapie mit CyA war die Lunge mit 40% ebenfalls am häufigsten betroffen, gefolgt vom Gastrointestinaltrakt (25%) und der Haut (15%) (67).

Prophylaktisch werden häufig virologische und bakteriologische Untersuchungen von Sputum, Trachealsekret, Urin, Stuhl und Blut sowie tägl. Thoraxaufnahmen durchgeführt (78,111,136). Vor Therapiebeginn besteht die Notwendigkeit der Erregerisolierung auch durch aggressive Maßnahmen, wie Sputumaspiration und transthorakale Nadelbiopsie bei einer pulmonalen Infektion (27,44,78,102). Die antibiotische Behandlung beginnt bei Symptomatik sofort mit einem Breitbandantibiotikum, sollte dann jedoch so rasch als möglich gezielt erfolgen (102). Bei Infektionen mit Herpes simplex wird seit 1980 mit gutem Erfolg Acyclovir eingesetzt (32,97). Darüber hinaus wird eine Reduktion der immunsuppressiven Therapie, soweit vertretbar, empfohlen (132).

#### 4. Tumorwachstum

Unter der konventionellen immunsuppressiven Therapie (Azathioprin, Corticosteroide, ATG) trat bei 12,8% der Transplantatempfänger, die länger als 3 Monate überlebten, ein Tumor auf (16,105). Die Inzidenz nahm nach dem zweiten Jahr nach Transplantation zu. Der Tumor führte in 4,6% zum Tode.

Bei 19 Tumoren handelte es sich um 9 Carcinome - 8 Pflasterzellcarcinome der Haut und 1 Adenocarcinom des Colons - sowie um 10 Lymphome und eine Leukämie (105). Der Sitz der Lymphome war in 40% im Zentralnervensystem, in 20% in der Lunge, in 20% im Weichteilgewebe des Oberschenkels an der Stelle der RATG-Injektionen. 20% der Lymphome traten systemisch auf (16,105). Die beiden Patienten, die ein Lymphom im Oberschenkelbereich entwickelten, hatten die höchste Anzahl an RATG-Injektionen an dieser Stelle erhalten. Ob RATG ursächlich in Betracht zu ziehen ist, oder ob die Lymphome aufgrund der massiven Immunsuppression an einer entzündlich veränderten Stelle auftraten, ist derzeit nicht geklärt (16).

Drei Faktoren waren signifikant mit dem Auftreten eines Lymphoms verbunden, das Patientenalter, die Grunderkrankung sowie eine Retransplantation (16,78,105). Das Risiko, ein Lymphom zu entwickeln, ist dabei für die Altersgruppe unter 30 Jahren am höchsten (16,78,105). Da Patienten mit einer Cardiomyopathie generell jünger als sonstige Transplantatempfänger sind, ist das Auftreten von Lymphomen möglicherweise auf das Alter zurückzuführen und nicht auf die Grunderkrankung. Darüberhinaus wird jedoch auch das Vorliegen eines Immundefektes bei kongestiver Cardiomyopathie und eine erhöhte Sensitivität gegenüber dem onkogenen Effekt von alkylierenden Substanzen als ursächlich diskutiert (1).

Unter der Therapie mit CyA beträgt die Inzidenz der Lymphome 2,5% (158a). Ein überwiegender Teil der Lymphome trat in den ersten Jahren auf, als hohe Dosen mit Serumspiegel bis 800 g/ml verabreicht wurden (103). Auch hier scheint eine niedrige Dosierung von CyA richtig.

## VII Funktion des Spenderherzens und Überlebensdauer

### I. Subjektive Befunde

Von 106 Patienten, die 1 Jahr und länger überlebten, konnten 97% der Funktionsklasse I der NYHA zugeordnet werden. Kein Patient verblieb in der Klasse IV. 82% konnten dabei erfolgreich rehabilitiert werden, d.h. einer Tätigkeit ihrer Wahl nachgehen bzw. ihre Berufstätigkeit erneut aufnehmen. Knapp 50% gehen dabei einer Ganztagesbeschäftigung nach. Gründe für eine unzureichende Rehabilitation in 18% sind neurologische Ausfälle, fortbestehende Kachexie, gehäufte Infekte oder Komplikationen aufgrund der immunsuppressiven Therapie (105).

## 2. Hämodynamische Befunde

### a) in der frühen postoperativen Phase (3 Monate)

Unmittelbar postoperativ liegt der Herzindex unter 2,0 l/min./qm (1,34 - 2,61), er steigt bis zum 4. postoperativen Tag auf 2,5 l/min./qm an (119a). Der Abfall des Herzindex wird durch eine Erniedrigung des Schlagvolumenindex 21,4 ml/qm am ersten Tag und 29,5 ml/qm am 4. Tag bedingt. Der mittlere Pulmonalarteriendruck beträgt 26,4 mmHg (119a). Eine Vorhofstimulation mit einer Frequenzsteigerung um 40S/min. führt zu einer Anhebung des Herzindex auf 2,3 l/min./qm. Unter Infusion von Isoproterenol in einer Dosis von 2,2 µg/min. steigt der Herzindex auf über 5,5 l/min./qm bei einer Frequenzsteigerung von 40 S/min. (119,119a). Eine Woche postoperativ liegt der Herzindex bei 3 l/min./qm, der Schlagvolumenindex bei 35 ml/qm, der mittlere Pulmonalarteriendruck bei 22 mmHg. Die Ruhfrequenz beträgt 90-100S/min. (119a). Eine Schrittmacherstimulation des Vorhofes in diesem Zeitraum führt zu einer Abnahme des enddiastolischen Volumens um 19%, des endsystolischen Volumens um 8%, des Schlagvolumens um 31%, der Systolendauer um 19%, der Diastolendauer um 40%. Das Herzminutenvolumen bleibt konstant (76).

Bei einer akuten Abstoßung sinkt der Herzindex unter 2,5 l/min./qm ab (119). Campeau et al. geben bei ansonsten unauffälligen Rechtsherzdrucken einen deutlich erniedrigten linksventrikulären Schlagarbeits- und Spannungszeitindex an (24).

Nach Meinung der Autoren ist die Erniedrigung des Schlagvolumens unmittelbar postoperativ auf eine gestörte linksventrikuläre Compliance zurückzuführen, zur Verbesserung wird routinemäßig in den ersten postoperativen Tagen Isoproterenol verabreicht (119,119a). Im weiteren Verlauf tritt eine Normalisierung ein, zudem entwickelt sich ein herzeigener Mechanismus zur Anpassung des Schlagvolumens an verschiedene Frequenzen (76).

b) in der späten postoperativen Phase (>3 Monate)

Es zeigt sich ein normales Druckverhalten, der Druck im rechten Vorhof wird mit 4/5/3 mmHg angegeben, im rechten Ventrikel mit 22/0/4 mmHg, der Widerstand im kleinen Kreislauf mit 2,1 units, der enddiastolische Druck im linken Ventrikel mit 12mmHg, das enddiastolische Volumen mit 125ml, das endsystolische Volumen mit 68ml, das Schlagvolumen mit 57ml, das Herzminutenvolumen mit 5,7l/min.. Die Herzfrequenz beträgt 90-100 S/min. (106).

Belastungsuntersuchungen bei Patienten, die die Standardimmunsuppression erhielten und innerhalb der letzten 6 Monate keine akute Abstoßungs-  
krise erlitten hatten, ergaben bei submaximaler Belastung über 10 Minuten in aufrechter Position folgende Werte: 1. die Herzfrequenz stieg von 89S/min. auf 116S/min., wobei das Maximum nach 5-6 Minuten erreicht wurde. 2. Das Herzmi nutenvolumen stieg von 4,4l/min. auf 8,4l/min.. 3. Das Schlagvolumen stieg von 45ml auf 70ml. 4. Die O<sub>2</sub>-Aufnahme stieg von 12ml/min./qm auf 502ml/min./qm. 5. Die AVDO<sub>2</sub> stieg von 5lVol.% auf 11,2lVol.%. 6. Der enddiastolische Druck stieg von 12mmHg auf 25mmHg nach 4 Minuten, er fiel dann auf 17mmHg ab. 7. Die MSER stieg von 200ml/sec. auf 311ml/sec.. 8. Der arterielle Widerstand (mittlerer arterieller Druck/Herzminutenvolumen) sank von 22,7 units auf 14,4 units (135). In einer weiteren Untersuchung wurden 6 Patienten 3 Minuten mit 15,45 und 90 W belastet. Die Volumenmessungen erfolgten nichtinvasiv mittels röntgendichter Marker im linken Ventrikel, deren Bewegung über ein Computerprogramm ausgewertet wurde. Die Untersuchungen zeigten 1. einen Anstieg der Herzfrequenz von 102 S/min. in Ruhe auf 116 S/min. auf der 2. Belastungsstufe und 140 S/min. auf der 3. Belastungsstufe, 2. einen Anstieg des Herzminutenvolumens von 5,7l/min. auf 6,5l/min.-8,7l/min.-10l/min. auf der 1.-2.-3. Belastungsstufe, 4. einen Anstieg des enddiastolischen Volumens von 125 ml auf 129-138-121 ml auf der 1.-2.-3. Belastungsstufe und 5. einen Abfall des endsystolischen Volumens von 68ml auf 49ml in der 3. Belastungsstufe. Eine gleichzeitig durchgeführte Bestimmung des Norepinephrin ergab in Ruhe einen Spiegel von 233pcg/ml, von 470pcg/ml auf der 2. Belastungsstufe und 1970pcg/ml auf der 3. Belastungsstufe (106).

Zusammenfassend ergaben die Untersuchungen ein z.T. von der Norm abweichendes Verhalten. Die Frequenz steigt zunächst verzögert an, im weiteren Verlauf findet sich ein normaler Anstieg. Der Anstieg des Herzminutenvolumens liegt im unteren Normbereich bzw. ist erniedrigt; der linksventrikuläre enddiastolische Druck zeigt bei geringer Belastung pathologisch erhöhte Werte, er fällt im weiteren Verlauf ab. Das enddiastolische Volumen ist auf der niedrigen Belastungsstufe deutlich erhöht und fällt dann ab. Die AVDO<sub>2</sub> ist vergrößert.

Nach Meinung der Autoren sind zwei sich überlappende Mechanismen für die Anpassung des Herzens an die geforderte Leistung erforderlich.

In der ersten Phase der Belastung wird der Anstieg des Herzminuten-Volumens als Folge eines erhöhten Schlagvolumens durch eine Erhöhung der Vorlast erkenntlich an einem erhöhten enddiastolischen Volumen bei gleichzeitig erhöhtem linksventrikulärem enddiastolischem Druck erreicht, also über den Frank-Starling-Mechanismus. In der zweiten Phase überwiegt ein humoraler adrenerger Mechanismus bei einem deutlichen Frequenzanstieg, der mit dem steigenden Norepinephrinspiegel korreliert. Die vergrößerte AVDO<sub>2</sub> bei erhöhter O<sub>2</sub>-Ausnützung spricht dafür, daß das transplantierte Herz an der Grenze der möglichen Leistungsfähigkeit steht (106,135).

### 3. Elektrophysiologische Untersuchungen

Der Transplantatempfänger besitzt ein denerviertes Spenderherz, gleichzeitig bleibt der erhaltene eigene Vorhof innerviert. Durch die Gabe von kardial wirksamen Medikamenten kann somit die direkte als auch neurogen vermittelte Wirkung auf Spender- und Empfängervorhof sowie die direkte Wirkung auf den Spenderventrikel untersucht werden (Tab.16).

**Digitalis:** Die intravenöse Gabe von Digoxin führt weder zu einer Verlangsamung der Frequenz noch zu einer Verlängerung der Sinusknoten-erholungszeit, der sinuatrialen Leitungszeit sowie der Refraktärzeit des AV-Knotens im Vergleich zum innervierten Herzen. Im Gegensatz dazu konnte nach langdauernder oraler Gabe von Digoxin eine deutliche Herabsetzung der AH-Zeit nachgewiesen werden (56). Nach Meinung der Autoren ist die Wirkung nach intravenöser Gabe an eine autonome Innervation gebunden, bei langdauernder oraler Gabe erfolgt die Wirkung direkt (56).

**Norepinephrin, Isoproterenol, Propranolol:** Norepinephrin, ein  $\alpha$ - und  $\beta$ -Stimulator, führt zu einer Steigerung der Frequenz des Spendervorhofes, reflektorisch fällt die Frequenz des Empfängervorhofes, die AH-Zeit nimmt ab (26). Unter Isoproterenol, einem  $\beta$ -Stimulator, steigt sowohl die Frequenz des Spender- und Empfängervorhofes, die AH-Zeit nimmt ab (26). Propranolol bewirkt eine Abnahme der Frequenz des Spender- und Empfängervorhofes als auch eine Verlangsamung der AH-Zeit. Nach  $\beta$ -Blockade zeigen die adrenergen Substanzen keine Wirkung auf Sinus- oder AV-Knoten (26). Diese Untersuchungen weisen eine direkte Wirkung dieser Substanzen bei intakten adrenergen Rezeptoren trotz Fehlen von adrenergen Nervenfasern nach (26).

**Chinidin:** Chinidin führt zu einer Verlängerung der Aktionszyklen des Spendervorhofes bei Verkürzung der Aktionszyklen des Empfängervorhofes. Die AH-Zeit, die normalerweise nach Gabe von Chinidin abnimmt,

nimmt zu, die HV-Zeit wird verlängert wie bei Patienten mit intakter autonomer Innervation (94). Diese Studien zeigen, daß Chinidin einen direkten Effekt auf alle Strukturen des Leitungssystems beim Menschen hat, daß die Wirkung auf den Sinus- und AV-Knoten bei erhaltener Innervation jedoch über eine autonome Regulation erfolgt. (94)

Edrophonium: Edrophonium, eine anticholinerge Substanz, zeigt keinerlei Wirkung auf das denervierte Herz. Die Wirkung dieser Substanz erfolgt somit vollständig über das autonome Nervensystem (129).

Disopyramid: Disopyramid vermindert die Frequenz des denervierten Sprechervorhofes und steigert die Frequenz des innervierten Empfänger-  
vorhofes, verlängert die Überleitungszeiten und in geringem Ausmaße die Refraktärität. Bei erhaltener Innervation führt Disopyramid zu einer Frequenzbeschleunigung und hat einen nur geringen Effekt auf die AH-Zeit (12a). Nach Meinung der Autoren überwiegt bei erhaltener Innervation der anticholinerge Effekt auf den Sinusknoten den direkten Effekt und wirkt dem direkten Effekt auf den AV-Knoten entgegen (12a).

#### 4. Überlebensdauer

Die Gesamtüberlebensdauer konnte mit zunehmender Erfahrung deutlich verbessert werden. Greift man den Zeitraum von 1968 -1974 heraus, betrug die 5-Jahres-Überlebensrate 18%, seit 1974 beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate 39% (157). Die 1-Jahres-Überlebensrate beträgt derzeit je nach Arbeitsgruppe 70-82% (151,161,168). Demgegenüber überleben weniger als 5% der Patienten, die auf eine Transplantation warten, 6 Monate (105).



## Zusammenfassung

Eine orthotope Herztransplantation wird bei cardialen Erkrankungen im Endstadium, bei denen die medikamentöse als auch chirurgische Therapie ausgeschöpft ist, durchgeführt. In 92% bestand eine coronare Herzerkrankung oder dilative Cardiomyopathie. Die Grunderkrankung beeinflusst ebenso wie eine vorausgegangene Herzoperation oder Bluttransfusion die Gesamtüberlebensdauer nicht. Der Empfänger sollte nicht älter als 50-55 Jahre sein. Ein Lungenwiderstand über 8-10 Wood-Einheiten ist eine absolute Kontraindikation für eine orthotope Herztransplantation. Weitere Faktoren, die den postoperativen Verlauf ungünstig beeinflussen können, sind 1) aktive Infektionen, 2) eine kürzer als 4 Wochen zurückliegende Lungenembolie, 3) ein insulinpflichtiger Diabetes mellitus, 4) eine ausgedehnte periphere oder zerebrale Gefäßerkrankung, 5) ein florides Magen- oder Duodenalulcus, 6) Alkohol- oder Medikamentenabusus, 7) schwere Allgemeinerkrankungen, 8) psychische Erkrankungen.

Bei den Organspendern handelt es sich um Patienten, die eine irreversible Schädigung des Gehirns vielfach auf Grund eines Schädel-Hirn-Traumas erlitten haben. Der Spender sollte nicht älter als 30-35 Jahre sein, um eine koronare Herzerkrankung auszuschließen. Bei einem Spenderalter über 30-35 Jahre ist zum Ausschluß von arteriosklerotischen Veränderungen eine invasive kardiologische Diagnostik indiziert. Diese ist auch bei Verdacht auf eine traumatische Schädigung des Spenderherzens erforderlich. Bei einem Blutdruckabfall auf 0 oder einer therapierefraktären Hypotonie in der präoperativen Phase ist das Herz für eine Transplantation ungeeignet. Zwischen Spender- und Empfängerherz sollte kein größerer Gewichtsunterschied bestehen, wobei konkrete Angaben fehlen.

Unter den immunologischen Befunden ist die Verträglichkeit im AB0-System Voraussetzung für eine Transplantation. Es sollte zudem ein negativer Lymphozytenkreuzungstest als auch eine HLA-A2 Kompatibilität vorliegen.

Postoperativ wird eine immunsuppressive Basistherapie durchgeführt,

hierbei werden Azathioprin, Corticosteroide, Cyclosporin A und ATG in verschiedenen Kombinationen eingesetzt. Die optimale Therapie ist in der Zeit nicht definiert. Beim Einsatz von Cyclosporin A ist eine niedrige Dosierung anzustreben, um nephrotoxische Nebenwirkungen zu vermeiden.

Akute Abstoßungskrisen treten am häufigsten in der frühen postoperativen Phase auf. Die Diagnose basiert unter der Standardimmunsuppression auf 1) klinischen und elektrokardiographischen Veränderungen, 2) auf histologischen Myokardveränderungen und 3) auf Änderungen der zirkulierenden T-Lymphozyten. Die früheste Diagnose gelingt dabei mittels des immunologischen Monitoring, das jedoch nur innerhalb der ersten 6 Wochen möglich ist. Unter der Therapie mit CyA ist die Diagnose mittels cytoimmunologischen Monitoring und endomyocardialer Biopsie möglich. Klinische und elektrokardiographische Veränderungen fehlen häufig. Die Therapie erfolgt in Abhängigkeit von der immunsuppressiven Basistherapie.

Die Prognose wird entscheidend von dem Auftreten einer chronischen Abstoßung, charakterisiert durch obliterierende Gefäßveränderungen, beeinflusst. Um die Entwicklung einer Arteriosklerose zu vermeiden, sollte eine HLA-A2 Verträglichkeit vorliegen, der Spender unter 35 Jahre sein sowie der Triglyceridspiegel im Normbereich liegen.

Zu den weiteren Komplikationen im postoperativen Verlauf zählen Infektionen und Tumorwachstum. Infektionen werden vorwiegend durch Bakterien verursacht, gefolgt von Viren und Pilzen. Die bevorzugte Lokalisation ist die Lunge. Unter der Therapie mit CyA traten Infektionen verursacht durch Bakterien und Pilze seltener auf, der Verlauf war leichter. Das Auftreten von Tumoren ist signifikant mit dem Patientenalter, der Grunderkrankung sowie einer Retransplantation verbunden. Da Patienten mit einer Cardiomyopathie generell jünger sind als sonstige Transplantatempfänger, ist der Einfluß der Grunderkrankung nicht sicher geklärt.

Hämodynamische Untersuchungen ergaben unmittelbar postoperativ eine Erniedrigung des Schlagvolumens, die auf eine gestörte linksventrikuläre Compliance zurückzuführen ist. Im weiteren Verlauf tritt eine weitgehende Normalisierung der Druckwerte in Ruhe auf. Unter Belastung zeigt sich ein zum Teil von der Norm abweichendes Verhalten. In der frühen Phase der Belastung

wird ein Anstieg des Herzminutenvolumens über den Frank-Starling-Mechanismus erreicht, im weiteren überwiegt ein humoraler adrenerger Mechanismus. Die adrenergen Rezeptoren bleiben trotz fehlender adrenerger Nervenfasern intakt.

Die Ergebnisse der Herztransplantation hängen mit von den Erfahrungen der jeweiligen Arbeitsgruppe ab. Die 1-Jahres-Überlebensrate liegt derzeit bei 70-82%. 82% der Patienten konnten erfolgreich rehabilitiert werden. Diese Daten rechtfertigen die Herztransplantation als therapeutischen Weg, wenn auch die Aktivität auf große, räumlich und personell entsprechend ausgestattete Zentren beschränkt bleiben wird.

| Autor<br>Jahr          | coronare<br>Herzer-<br>krankung | dilative<br>Cardiomyo-<br>pathie | valvuläre<br>Herzer-<br>krankung | congenitale<br>Herzerkran-<br>kung | andere<br>Erkan-<br>kungen* | Zahl der<br>transplant.<br>Patienten |
|------------------------|---------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|-----------------------------|--------------------------------------|
| de Bakey 1969          | 9                               |                                  |                                  | 1                                  |                             | 10                                   |
| Barnard 1975           | 2                               | 4                                | 3                                |                                    |                             | 9                                    |
| Cabrol 1981            | 15                              | 32                               | 3                                |                                    |                             | 50                                   |
| Campeau 1970           | 13                              |                                  |                                  |                                    |                             | 13                                   |
| Cooley 1985            | 29                              | 17                               | 1                                | 1                                  |                             | 48                                   |
| Copeland 1981          | 6                               | 6                                |                                  |                                    |                             | 12                                   |
| English<br>Yacoub 1984 |                                 |                                  |                                  |                                    |                             | 159                                  |
| Griep 1981             | 2                               | 2                                |                                  |                                    |                             | 4                                    |
| Griffith 1982          | 11                              | 10                               |                                  |                                    |                             | 21                                   |
| Hetzer 1985            |                                 |                                  |                                  |                                    |                             | 42                                   |
| Kahn 1970              |                                 | 3                                |                                  |                                    |                             | 3                                    |
| Klinner 1985           | 9                               | 29                               |                                  |                                    | 3                           | 41                                   |
| Lower 1981             | 22                              | 18                               | 1                                |                                    |                             | 41                                   |
| Oyer 1980              | 98                              | 83                               | 10                               | 1                                  |                             | 192                                  |
| Painvin 1985           | 13                              | 15                               | 1                                |                                    |                             | 29                                   |
| Reemtsma 1981          | 7                               | 5                                |                                  | 1                                  |                             | 13                                   |
| Sebening 1985          |                                 |                                  |                                  |                                    |                             | 8                                    |
| Zerbini 1970           | 2                               | 1                                |                                  |                                    |                             | 3                                    |
| insgesamt              | 238                             | 196                              | 19                               | 3                                  | 3                           | 698                                  |

\* Sarkoidose, Myokarditis

Tab.: 1

Häufigkeitsverteilung der cardialen Grunderkrankungen von Transplantatempfängern in den verschiedenen Zentren (5,22,25,39,40,50,66,67,79,83,89, 92,100,108,136,143, 156,157,159,164,165).

An erster Stelle steht die coronare Herzerkrankung, gefolgt von der dilativen Cardiomyopathie.

|     |    | Gruppe I                   | Gruppe II                  |
|-----|----|----------------------------|----------------------------|
| RA  | m  | 10,75 ( $\pm$ 8,03) (n=20) | 11,50 ( $\pm$ 3,78) (n= 8) |
| RV  | s  | 61,82 ( $\pm$ 19,5) (n=22) | 61,30 ( $\pm$ 15,48)(n=10) |
|     | d  | 8,63 ( $\pm$ 8,65) (n= 8)  | 3,80 ( $\pm$ 5,4) (n= 5)   |
|     | ed | 13,36 ( $\pm$ 7,47) (n=22) | 13,60 ( $\pm$ 3,95)(n=10)  |
| PA  | s  | 60,85 ( $\pm$ 19,09)(n=26) | 60,70 ( $\pm$ 17,31)(n=10) |
|     | d  | 29,50 ( $\pm$ 12,14)(n=18) | 25,71 ( $\pm$ 9,53)(n= 7)  |
|     | m  | 36,69 ( $\pm$ 14,92)(n=26) | 35,60 ( $\pm$ 11,84)(n=10) |
| PVR |    | 6,34 ( $\pm$ 4,19) (n=23)  | 4,36 ( $\pm$ 3,55)(n=13)   |

Tab.: 2a

Zusammenstellung der präoperativen Drucke im re. Vorhof (RA), re. Ventrikel (RV), Pulmonalarterie (PA) und des Lungengefäßwiderstandes (PVR) bei Patienten mit coronarer Herzkrankung (Gruppe 1) und dilatativer Cardiomyopathie (Gruppe 2).

(2,3,4,5,21,25,28,33,36,37,43,45,49,51,53,55,57,63,70,75,80,88,89,95,116,117,122,124,130,146,149)

|    |    | Gruppe I                     | Gruppe II                  |
|----|----|------------------------------|----------------------------|
| LA | m  | 26,81 ( $\pm$ 7,64) (n=27)   | 26,58 ( $\pm$ 7,66) (n=12) |
| LV | s  | 110,37 ( $\pm$ 13,17) (n=19) | 98,50 ( $\pm$ 9,59) (n= 6) |
|    | d  | 17,50 ( $\pm$ 11,37) (n=10)  | 11,75 ( $\pm$ 8,02) (n= 4) |
|    | ed | 30,32 ( $\pm$ 9,16) (n=28)   | 26,33 ( $\pm$ 10,0) (n= 6) |

Tab.: 2b

Zusammenstellung der präoperativen Drucke im li. Vorhof (LA) und li. Ventrikel (LV) bei Patienten mit coronarer Herzerkrankung (Gruppe I) und dilativer Cardiomyopathie (Gruppe II). (2, 3, 4, 5, 21, 25, 28, 33, 36, 37, 43, 45, 49, 51, 53, 55, 57, 63, 70, 75, 80, 88, 89, 95, 116, 117, 122, 124, 130, 146, 149)

Es zeigen sich vergleichbare Erhöhungen der Druckwerte im großen und kleinen Kreislauf bei Patienten mit coronarer Herzerkrankung und dilatativer Cardiomyopathie.

| Autor<br>Jahr |                            |                                |                |                                    |        |
|---------------|----------------------------|--------------------------------|----------------|------------------------------------|--------|
|               | Schädel-<br>Hirn<br>Trauma | intra-<br>cranielle<br>Blutung | Hirn-<br>tumor | Anoxie nach<br>Herzstill-<br>stand | andere |
| de Bakey 1969 | 4                          | 2                              |                | 2                                  | 2      |
| Barnard 1968  | 1                          | 2                              |                |                                    |        |
| Cabrol 1968   | 2                          | 2                              |                |                                    |        |
| Cooley 1969   | 6                          | 8                              | 2              | 2                                  | 1      |
| English 1982  | 24                         | 6                              | 3              |                                    | 4      |
| Lower 1969    | 1                          | 2                              |                |                                    |        |
| Struck 1983   | 1                          |                                |                |                                    |        |
| Oyer 1980     | 84                         | 34                             |                |                                    | 25     |
| Sebening 1969 | 1                          |                                |                |                                    |        |
| andere*       | 9                          | 3                              |                |                                    |        |
| insgesamt     | 109                        | 53                             | 2              | 4                                  | 28     |

\* Ellis, Favoloro, Fontan, Henry, Levinsky, Michaud, Nègre, Prufalla, Ross, Shaver, Webb

Tab.: 3

Häufigkeitsverteilung der Todesursachen von Transplantatspendern in verschiedenen Zentren (2,3,4,8,21,27,43,45,49,51,54,58,59a,70,71,75,81,88,95,99,113,121,123,124,139,144)

Die häufigste Todesursache ist ein Schädel-Hirn Trauma verursacht durch ein Unfallgeschehen, gefolgt von der intracraniellen spontanen Blutung. Die anderen Todesursachen umfassen, soweit sie aufgeschlüsselt wurden, Hirntumor, Suicide Anencephalie bei einem Baby.

|                                | Empfänger                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Spender                                                                                                                                                                                                                      |
|--------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Indikation                     | therapierefraktäre Herzinsuffizienz (Stadium IV NYHA) mit einer unter 10 % gelegenen Lebenserwartung von 6 Monaten<br>Alter 50 Jahre und jünger                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | eingetretener Hirntod<br><br>Alter 35 Jahre und jünger                                                                                                                                                                       |
| Kontraindikationen             | <ul style="list-style-type: none"> <li>- fixiert erhöhter Lungengefäßwiderstand von mehr als 8 Einheiten</li> <li>- akute Infektionen oder prädisponierende Faktoren wie Diabetes mellitus, kürzer als 4 Wochen zurückliegende Lungenembolie</li> <li>- fortgeschrittene Funktionsstörung von Niere und Leber</li> <li>- akutes Magen- oder Duodenalulcus</li> <li>- ausgedehnte oder symptomatische periphere oder cerebrale Gefäßerkrankung</li> <li>- schwere Allgemeinerkrankung</li> <li>- psychische Erkrankungen sowie Alkohol- oder Medikamentenabusus</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- organische Herzerkrankung</li> <li>- akute Infektion</li> <li>- Blutdruckabfall auf 0</li> <li>- therapierefraktäre Hypotonie</li> <li>- erheblicher Gewichtsunterschied</li> </ul> |
| immunologische Voraussetzungen | Kompatibilität im ABO-System<br>Fehlen präformierter zytotoxischer Antikörper                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                              |

Tab.: 4

#### Kriterien der Empfänger- und Spenderauswahl

| Autor     | Jahr | Corticosteroide                       |                                                                                           | Azathioprin<br>Operationstag | postoperativ                               | ATG                           |
|-----------|------|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------|
|           |      | Methylprednisolon<br>am Operationstag | Prednison                                                                                 |                              |                                            |                               |
| Barnard   | 1981 | 500mg i.v.                            | 80mg $\longrightarrow$ 40mg<br>3Mon.                                                      | 200mg i.v.                   | 2-3mg/kg                                   | 6-8 Wochen                    |
| Cabrol    | 1981 | 500mg i.v.                            | 2mg/kg $\longrightarrow$ 1mg/kg $\longrightarrow$<br>2Mon. 6Mon.<br>0.5mg/kg/tgl.         | 6mg/kg i.v.                  | 1,5-2mg/kg                                 |                               |
| Hastillo  | 1981 | 500mg i.v.                            | 60-100mg $\longrightarrow$ 30-40mg                                                        | 2-3mg/kg i.v.                | 2-3mg/kg                                   | 6-8 Wochen                    |
| Pennock   | 1982 | 500mg i.v.                            | 1,5mg/kg $\longrightarrow$ 1,0mg/kg $\longrightarrow$<br>2Mon. 1Jahr<br>0,3-0,5mg/kg/tgl. | 3-5mg/kg i.v.                | 1,5-2,0mg/kg                               | 2 Wochen                      |
| *Struck   | 1983 | 1000mg i.v.                           | 100mg/tgl. $\longrightarrow$ 1mg/kg/tgl.                                                  | 7mg/kg i.v.                  | 2,5mg/kg $\longrightarrow$ 1mg/kg<br>7Tage | 3-12mg/kg/tgl. 6Wo.           |
| *Überfuhr | 1983 | 500mg i.v.                            | 1,5mg/kg/tgl.                                                                             | 200mg i.v.                   | 1,5-2,0mg/kg                               | 0,25-10mg/kg/tgl.<br>4 Wochen |

\* initial zu Beginn der Behandlung

Tab.: 5

### Immunsuppressive Basistherapie in verschiedenen Zentren

Die Standardimmunsuppression umfaßt die Gabe von Corticosteroiden, Azathioprin und ATG. Die Dosierungen liegen in den verschiedenen Zentren in vergleichbarer Größenordnung (6,74,105,136,140,115)

| Autor<br>Jahr      | Corticosteroide<br>Prednison                                                            | Cyclosporin A                                                                  | ATG           |
|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| English<br>1983    | 1mg/kg $\longrightarrow$ 0,5mg/kg $\longrightarrow$<br>2Wo 1Mon.<br><br>0,3mg/kg/tgl.   | 18 mg/kg/tgl $\longrightarrow$<br>2mg/kg/tgl.<br><br>10mg/kg/tgl.              | 10 Tage       |
| * Griffith<br>1983 | 200mg $\longrightarrow$<br>20mg/tgl.<br>15-20mg/tgl.                                    | 4-10 mg/kg/tgl.                                                                | 0             |
| Oyer<br>1983       | 1,0mg/kg $\longrightarrow$ 0,3mg/kg $\longrightarrow$<br>6Wo 2Mon.<br><br>0,2mg/kg/tgl. | 18mg/kg<br>$\downarrow$<br>6-10mg/kg/tgl.<br>Serumspiegel 100-250ng/ml         | 0             |
| Struck<br>1983     | 0,2mg/kg/tgl.                                                                           | 7-9mg/kg/tgl.                                                                  | nicht bekannt |
| Überfuhr<br>1983   | 15mg/tgl.                                                                               | 6-8mg/kg i.v.<br>$\downarrow$<br>9mg/kg/tgl.oral $\longrightarrow$ 6mg/kg/tgl. | nicht bekannt |
| Painvin<br>1985    | 120mg/tgl. 20mg/tgl.                                                                    | 16mg/kg reduziert bis zu<br>Blutspiegel 200-500 ng/ml                          |               |

\* anfängliche Patientenserie

Tab.: 6

### Immunsuppressive Basistherapie

Alternativ werden seit 1980 Cyclosporin mit einer niedrigen Dosis Prednison als immunsuppressive Basistherapie eingesetzt. ATG wird nicht einheitlich verabreicht. Die Dosierungsangaben für Cyclosporin stellen lediglich Richtwerte dar, da die genaue Dosierung anhand der Serumspiegel erfolgt (50, 67, 103, 136, 140, 164)

| Autor    | Jahr | Cyclosporin A                                                             | Azathioprin       | Corti costeroide  | ATG                                      |
|----------|------|---------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|------------------------------------------|
| Bolman   | 1985 | 10- 14mg/kg<br>Blutspiegel 200+50ng/ml                                    | 1,5mg/kg          | 0,2mg/kg          | -                                        |
| Griffith | 1985 | 2,0mg/kg<br>50%Red. gegenüb.<br>Standarddosis                             | 2,5mg/kg          | 0,2- 0,3mg/kg     | -                                        |
| Hetzer   | 1985 | 4mg/kg am Operationstg.<br>Steigerung bis zu<br>Blutspiegel 300- 500ng/ml | niedrige<br>Dosis | niedrige<br>Dosis | 100mg<br>Tag 1- 4                        |
| Yacoub   | 1985 | 5- 22mg/kg                                                                | 0,5- 1,5mg/kg     | -                 | in der frühen<br>postoperativen<br>Phase |

Tab.: 7

### Immunsuppressive Basistherapie

Alternativ wird Cyclosporin A in einer niedrigen Dosierung in Kombination mit Azathioprin und Corticosteroiden eingesetzt, um die nephrotoxischen Nebenwirkungen zu vermeiden. In normaler Dosierung erfolgt die Kombination mit Azathioprin allein, um die Steroidnebenwirkungen zu vermeiden (153,158,159a,168)

|                                                           | Gruppe 1 | Gruppe 2 |
|-----------------------------------------------------------|----------|----------|
| Klinische Symptomatik                                     |          |          |
| Galopp-Rhythmus                                           | 47%      | -        |
| Periphere Ödeme                                           | 17%      | -        |
| Dyspnoe                                                   | 6%       | -        |
| Perikardreiben                                            | 4%       | -        |
| Laborchemische Parameter                                  |          |          |
| Anstieg der SGOT                                          | 22%      | -        |
| Anstieg der LDH                                           | 13%      | -        |
| Elektrokardiographische Veränderungen                     |          |          |
| QRS-Spannungsabfall                                       | 98%      | 23%      |
| T-Wellen-Veränderungen                                    | 40%      | -        |
| ST-T-Segment Senkungen                                    | 16%      | -        |
| Arrhythmien:                                              |          |          |
| Vorhofextrasystolen                                       | 28%      |          |
| Vorhofflattern                                            | 17%      |          |
| Vorhofflimmern                                            | 2%       |          |
| Kammer-Extrasystolen                                      | 15%      |          |
| Echokardiographische Veränderungen                        |          |          |
| Wanddickenzunahme d. rechten Ventrikels                   | 45%      | -        |
| Wanddickenzunahme d. linken Ventrikels                    | 60%      | -        |
| Abnahme der isovolumetrischen Relaxation                  |          | 87%*     |
| Immunologisches Monitoring                                |          |          |
| Anstieg der T-Lymphozyten                                 | 83%      | -        |
| Anstieg der Lymphoblasten, und<br>aktivierten Lymphozyten |          | 95.3%    |
| Endomyokardbiopsie                                        | 100%     | 100%     |

\* bei schweren Abstoßungskrisen

Tab.: 8

Häufigkeit der einzelnen Befunde bei einer akuten Abstoßungskrise unter konventioneller Immunsuppression (Gruppe 1) und Cyclosporin A (Gruppe 2) (12,59,60,61,78,101,118,155,162,166).

| Histologische Befunde                                                  | Abstoßungsgrade |       |       | Reversibel<br>b. Therapie |
|------------------------------------------------------------------------|-----------------|-------|-------|---------------------------|
|                                                                        | Leicht          | Mäßig | Stark |                           |
| Ödeme                                                                  | +               | ++    | +++   | ja                        |
| Mononukleare Zellinfiltration des Interstitiums                        | +               | ++    | +++   | ja                        |
| Interstitielle, fibrinöse Exsudate                                     | +               | ++    | +++   | ja                        |
| Subendokardiale Ödeme                                                  | +               | ++    | +++   | ja                        |
| Subendokardiale Infiltrate mononuklearer Zellen                        | -               | +     | ++    | ja                        |
| Interstitielle und subendokardiale Infiltrate polymorphkerniger Zellen | -               | -     | ++    | ja                        |
| Interstitielle Hämorrhagien                                            | -               | -     | ++    | ja                        |
| Pyroninophile mononukleare Zellen                                      | -               | -     | +     | ja                        |
| Myozytenveränderung: Schwellung                                        | +               | ++    | ++    | ja                        |
| Myozytenveränderung: Perinukleare Vakuolisierung                       | +               | ++    | ++    | ja                        |
| Myozytenveränderung: Myozytolyse                                       | -               | -     | +     | nein                      |
| Gefäßveränderungen: Endothelzellschwellung                             | +               | ++    | +++   | ja                        |
| Gefäßveränderungen: Perivaskuläre Infiltration von Entzündungszellen   | -               | +     | ++    | ja                        |
| Gefäßveränderungen: Entzündliche Gefäßwandinfiltration                 | -               | +     | +     | ja                        |
| Gefäßveränderungen: Gefäßwandnekrose                                   | -               | -     | +     | nein                      |
| Fibrose                                                                | -               | -     | -     | nein                      |

Tab.: 9

Histologische Graduierung der akuten Abstoßungsreaktion nach Herztransplantationen. (30)

Die leichte oder geringe Abstoßungsreaktion ist vorwiegend gekennzeichnet durch Ödembildung des Interstitiums, des Endokards und der Myozyten. Bei der mäßigen Abstoßungsreaktion ist die Ödembildung stärker ausgeprägt, zusätzlich finden sich perivaskuläre Zellinfiltrationen, bei der schweren Abstoßungskrise treten diffuse Zellinfiltrationen sowie Myozytolyse auf.

| Autor    | Jahr | Corticosteroide                    |                                  | Azathioprin                                      | Actinomycin                  | ATG                             |
|----------|------|------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------------------|------------------------------|---------------------------------|
|          |      | Methylprednison                    | Prednison                        |                                                  |                              |                                 |
| Barnard  | 1981 | 1g/tgl für<br>4 Tage               |                                  |                                                  | 200 g/tgl.i.v.<br>für 3 Tage | Steigerung der<br>Dosis         |
| Cabrol   | 1981 | 1000mg<br>↓<br>500mg<br>↓<br>240mg | 2.Tag<br>3.Tag                   |                                                  | 200 g/tgl.i.v.               | 40mg/kg<br>2.Tag<br><br>20mg/kg |
| Copeland | 1981 | 1g/tgl. für<br>3 Tage              |                                  | 200mg/tgl.<br>i.v.                               |                              | Steigerung der<br>Dosis         |
| Griepp   | 1981 | 1,5-4g/Krise                       |                                  | nicht bekannt, in wie weit<br>Steigerung erfolgt |                              | 7,5-10mg/kg                     |
| Lower    | 1981 | 3g/tgl.für<br>3 Tage               |                                  | individuell                                      |                              | individuell                     |
| Oyer     | 1979 | 1g/tgl. für<br>3 Tage              | 1,5mg/kg<br>Erhaltungs-<br>Dosis |                                                  | 200 g/tgl.i.v.<br>für 2 Tage | bei schweren<br>Krisen          |
| Reemtsma | 1981 | individuell                        |                                  | individuell                                      |                              | individuell                     |
| Überfuhr | 1983 | 1g/tgl.für<br>3 Tage               |                                  | nicht bekannt in wie weit<br>Steigerung erfolgt  |                              | Steigerung der<br>Dosis         |

Tab.: 10

#### Therapie der akuten Abstoßungskrise unter der Standardimmunsuppression

Die Therapie der akuten Abstoßungskrise umfaßt eine erneute Gabe von Methylprednisolon, teilweise wird die Dauertherapie mit Prednison nach der Abstoßungskrise mit erhöhter Dosis fortgeführt. Zudem verabreichen die meisten Zentren Actinomycin D sowie erneut ATG (6,22,40,66,92,101,108,140)

| Autor<br>Jahr    | Corticosteroide<br>Methylprednisolon | Cyclosporin A                          | ATG                                                            |
|------------------|--------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| Griffith<br>1983 | 1g bis 3x1g/tgl.<br>3x wöchentlich   | keine Änderung                         | 0                                                              |
| Oyer<br>1983     | 1g/tgl. für 3Tage                    | keine Änderung                         | bei fehlender Rück-<br>bildung der histolo-<br>gischen Befunde |
| Struck<br>1983   | *100mg/tgl.Cortison<br>für 8Tage     | keine Änderung                         | 0                                                              |
| Überfuhr<br>1983 | 1g/tgl. für 3 Tage                   | Steigerung entsprechend<br>dem Spiegel | nur bei schwerer<br>Abstoßungskrise                            |

\* reduzierte Dosis bei vorausgegangenen gastrointestinalen Komplikationen

Tab.: 11

Therapie der akuten Abstoßungskrise unter der Therapie mit Cyclosporin A und Corticosteroiden.

Einheitlich erfolgt eine Stoßtherapie mit Methylprednisolon, deren Dauer sich z.T. nach der Schwere der Abstoßungskrise richtet. Die Gabe von ATG erfolgt, wenn überhaupt, nur bei fehlender Rückbildung der histologischen Befunde oder bei einer schweren Abstoßungskrise (67,103,136,140)

### Gefäße:

- 1) Intimale und perivaskuläre Infiltration von vorwiegend reifen, kleinen, mononuklearen Zellen
- 2) Oblitative, arterielle Intimaproliferation u. Fibrose mit Thrombusbildung und medialer Nekrose (Immunglobulineinlagerung)
- 3) Azidophile, degenerative Veränderung der Tunika media der kleinen und mittleren Herzgefäße
- 4) Perivaskuläre Ansammlungen von Lymphocyten

### Myokard:

- 1) Myocytolyse
- 2) Subendokardiale Fibrose
- 3) Papillarmuskel-Fibrosierung
- 4) Myokardiale Infiltration aus mononuklearen Zellen

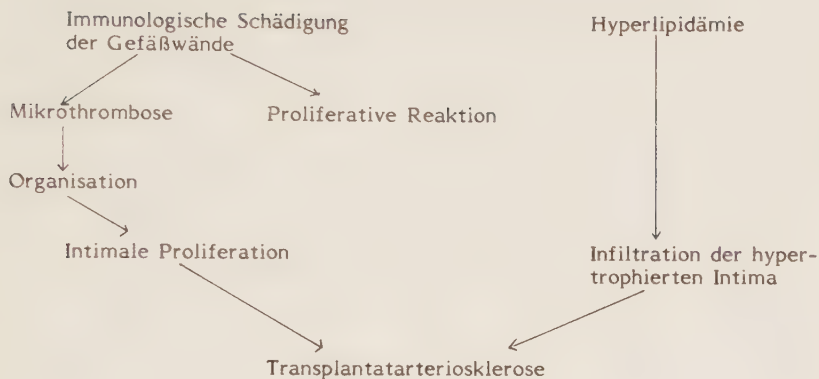
### Interstitium:

- 1) Verstreute Plasmazellen
- 2) Extravasale Erythrocyten
- 3) Interstitielles Ödem mit Lockerung der syncytialen Struktur

Tab.: 12

Histologischer Befund der chronischen Abstoßungsreaktion (13)

Die chronische Abstoßungsreaktion ist vorwiegend gekennzeichnet durch eine obliterative Intimaproliferation an den Coronararterien.



Tab.: 13

#### Pathogenese der Transplantatarteriosklerose n. Griep (64)

Im Bereich des Endothels kleiner Arterien und der Vasa vasorum findet die Auseinandersetzung zwischen Empfänger- und Spenderorganismus statt. Durch die als Folge entstandene Mediahypoxie und intraluminären Oberflächenaufwürfe kommt es zur Myozytenwanderung oder Wandthrombose mit Organisation. Auf Grund der myointimalen Zellakkumulation entwickelt sich letztlich die intimale Fibrose. Eine lokale Hypoxie und Hyperlipidämie können ebenfalls Ursache für eine fettige Degeneration der myointimalen Zellen sein (13,17,21)

| Autor<br>Jahr | orale Anti-<br>koagulantien | Thrombozyten<br>aggregations-<br>hemmer | kohlehydratarme<br>fettmodifizierte<br>Diät |
|---------------|-----------------------------|-----------------------------------------|---------------------------------------------|
| Barnard 1981  | +                           | +                                       |                                             |
| Cabrol 1981   | +                           |                                         | +                                           |
| Copeland 1981 |                             | +                                       | +                                           |
| Griep 1981    | +                           | +                                       | +                                           |
| Klinner 1983  |                             | +                                       | +                                           |
| Lower 1981    |                             | +                                       | +                                           |
| Oyer 1981     |                             | +                                       | +                                           |
| Reemtsma 1981 | +                           |                                         | +                                           |

Tab.: 14

Therapie der chronischen Abstoßungsreaktion (6,22,40,66,83,92,102,108)

Von weitgehend allen Transplantationszentren wird eine kohlehydratarme, fettmodifizierte Kost verabreicht. Die Gabe von oralen Antikoagulantien und/oder Thrombozytenaggregationshemmern ist nicht einheitlich.

|                            | Zahl der Infektionen | Zahl der Todesfälle |
|----------------------------|----------------------|---------------------|
| Bakterien                  |                      |                     |
| Escherichia coli           | 44                   | 16                  |
| Klebsiella                 | 42                   | 20                  |
| Pseudomonas                | 24                   | 8                   |
| Staphylokokkus aureus      | 26                   | 5                   |
| anaerobe Keime             | 34                   | 5                   |
| Serratia                   | 16                   | 5                   |
| Haemophilus parainfluenzae | 13                   | 1                   |
| Enterobacter               | 12                   | 6                   |
| andere                     | 58                   | 9                   |
| Viren                      |                      |                     |
| Herpes simplex             | 38                   | 1                   |
| Herpes zoster              | 23                   | 2                   |
| Cytomegalie                | 9                    | 2                   |
| Hepatitis                  | 4                    | 1                   |
| andere                     | 6                    | 1                   |
| Pilze                      |                      |                     |
| Aspergillus fumigatus      | 38                   | 18                  |
| Candida                    | 9                    | 4                   |
| Cryptococcus               | 7                    | 1                   |
| andere                     | 5                    | 2                   |
| Protozoen                  |                      |                     |
| Pneumocystis               | 16                   | 4                   |
| Toxoplasma                 | 5                    | 4                   |
| andere                     | 1                    | 1                   |
| Nocardia                   | 21                   | 3                   |

Tab.: 15

Häufigkeitsverteilung der Keime bei 453 Infektionen (78)

Über die Hälfte der Infektionen werden verursacht durch Bakterien, gefolgt von den Viren und Pilzen

|               | HF/<br>Spender | HF/<br>Empfänger | SKEZ | ERP <sub>A</sub> | AH | HV | RR<br>Syst. |
|---------------|----------------|------------------|------|------------------|----|----|-------------|
| Digitalis     | 0              | ↓                | 0    | —                | —  | —  | —           |
| Norepinephrin | ↑              | ↓                | —    | —                | ↓  | 0  | ↑           |
| Isoproterenol | ↑              | ↑                | —    | —                | ↓  | 0  | ↓           |
| Propranolol   | ↓              | ↓                | —    | —                | ↑  | 0  | 0           |
| Atopin        | 0              | ↑                | —    | —                | 0  | —  | —           |
| Quinidin      | ↓              | ↑                | 0    | ↑                | ↑  | ↑  | —           |
| Carotissinus  | 0              | ↓                | —    | —                | —  | —  | —           |
| Vasalva       | 0              | —                | —    | —                | —  | —  | —           |
| Disopyramid   | ↓              | ↑                | ↑    | 0                | ↑  | —  | —           |
| Edrophonium   | 0              | —                | 0    | 0                | 0  | 0  | —           |

HF= Herzfrequenz, SKEZ= Sinusknotenerholungszeit, ERP<sub>A</sub>=effektive Refraktärperiode des Vorhofes, AH=Intervall septaler Vorhof bis Beginn des His-Potentials, HV-Intervall Beginn des His-Potentials bis Beginn der frühesten Ventrikeldepolarisation.

↑= Zunahme, ↓= Abnahme, 0=keine Änderung, — = nicht bekannt.

Tab.: 16

Wirkung verschiedener Pharmaka auf Daten des Oberflächenelektrokardiogramms und auf intrakardial erhobene Parameter am denervierten Herzen (12a,26,56,94,129)

Auf Grund der erhobenen Befunde kann eine Reinnervation des Herzens ausgeschlossen werden, die Frequenz des Spendersinusknotens ist auf Grund fehlender parasympathischer Innervation erhöht. Die adrenergen Rezeptoren des Herzens bleiben intakt.

| Autor            | Zahl der<br>transplant.<br>Patienten | Zahl der<br>lebenden<br>Patienten | längste<br>Überlebens-<br>dauer | 1-Jahres-<br>Überlebens-<br>rate | 2-Jahres-<br>Überlebens-<br>rate | 5-Jahres-<br>Überlebens-<br>rate | 10-Jahres-<br>Überlebens-<br>rate |
|------------------|--------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|
| Barnard<br>1983  | 10                                   |                                   |                                 | 40%                              |                                  |                                  | 20%                               |
| Cabrol<br>1981   | 53                                   |                                   |                                 | 38%                              | 33%                              | 33%                              |                                   |
| Copeland<br>1981 | 12                                   |                                   |                                 | 12%                              | 12%                              |                                  |                                   |
| English<br>1983  | 37                                   | 22                                | knapp<br>36 Mon.                | 64%                              | 50%                              |                                  |                                   |
| Grieppe<br>1981  | 4                                    |                                   |                                 | 75%                              |                                  |                                  |                                   |
| Griffith<br>1983 | 21                                   | 16                                | 12 Mon.                         | 66%                              |                                  |                                  |                                   |
| Klinner<br>1985  | 41                                   | 25                                | 52 Mon.                         | 75%                              |                                  |                                  |                                   |
| Lower<br>1981    | 41                                   |                                   |                                 | 58%                              | 40%                              |                                  |                                   |
| Yacoub<br>1984   | 67                                   |                                   |                                 | 82%                              |                                  |                                  |                                   |
| Frazier<br>1985  | 18                                   |                                   |                                 | 70%                              |                                  |                                  |                                   |

Tab.: 17

Überlebensdauer nach orthotoper Herztransplantation.

- 1 -Anderson JL, Bieber CP, Fowles RE, Stinson EB :Idiopathic cardiomyopathy, age, and supressor-cell dysfunction as risk determinants of lymphoma after cardiac transplantation. Lancet 2:1174, 1978
- 2 -Barnard CN: The operation. A human cardiac transplantation: An interim report of the successful operation performed at Groote Schuur Hospital, Cape Town. S Afr Med J 41:1271, 1967
- 3 -Barnard CN: Human cardiac transplantation. An evaluation of the first two operations performed at the Groote Schuur Hospital. Cape Town. Am J Cardiol 22:584, 1968
- 4 -Barnard CN: A new approach to the treatment of Rejection: Experience with the third Human-to-Human Heart Transplantation Performed in Cape Town. Progr cardiovasc Dis 12(2) 201,1969
- 5 -Barnard CN: The present status of heart transplantation, S Afr Med J. 49:213, 1975
- 6 -Barnard CN, Cooper DKC: Persönliche Mitteilung auf Anfrage, 1981
- 7 -Baumgartner WA, Reitz BA, Bieber CP, Oyer PE, Shumway NE, Stinson EB: Current expectations in cardiac transplantation J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 75:525,1978
- 8 -Baumgartner WA, Reitz BA, Oyer PE, Shumway NE: Cardiac homotransplantation. Surgery16:1, 1979
- 9 -Bergan JJ: ACS/NIH Organ transplant registry. First scientific report, JA MA 221:1486,1972

- 10 -Bergan JJ: ACS/NIH Organ transplant registry. Winter News-letter 1975/76
- 11 -Bergan JJ: ACS/NIH Organ transplant registry. January News-letter 1977
- 12 -Berke DK, Graham AF, Schroeder JS, Harrison DC: Arrhythmies in the denervated transplanted human heart. *Circulation* 47-48 Suppl.III, 1973
- 12a -Bexton RS, Hellestrand KJ, Cory-Pearce R, Spurell RAJ, English THH, Camm AJ: The direct electrophysiologic effects of disopyramide phosphate in the transplanted human heart. *Circulation* 67:38-45, 1983
- 13 -Bieber CP, Stinson EB, Shumway NE, Payne R, Kosek J: Cardiac transplantation in man: Cardiac allograft pathology. *Circulation* 41:753, 1970
- 14 -Bieber CP, Griepp RB, Oyer PE, David LA, Stinson EB: Relationship of rabbit ATG serum clearance rate to circulating T-cell level, rejection onset, and survival in cardiac transplantation. *Transplant Proc* 9:1031, 1977
- 15 -Bieber CP, Shumway NE: Cardiac transplantation 1979. *Ann Thorac Surg* 28:205, 1979
- 16 -Bieber CP, Hunt SA, Jamieson SA, Reitz RA, Oyer PE, Shumway NE, Stinson EB: Complications in long-term survivors of cardiac transplantation. *Transpl. Proc.* 13:207, 1981
- 17 -Bieber CP, Stinson EB, Shumway NE: Immunology of cardiac transplantation
- 18 -Borel JF: Cyclosporin A: present experimental status. *Transplant. Proc.* 1:344, 1981

- 19 -Botha MC: Leucocyte-Antigen Matching in Donor Selection for Heart-Transplantation. *Lancet* 2:508-12, 1969
- 20 -Brendel W:Überraschende Ergebnisse durch Intravenöse Therapie mit Antilymphocyten-Serum bei Organtransplantationen. *Dtsch.med. Wschr.* 93:2309, 1968
- 21 -Cabrol C, Guiraudon G, Fabre JC, Cabrol A, Luciani J. Cappe MH : Transplantation cardiaque humaine. *Mem.Académie d. Chirurgie*, 94:506, 1968
- 22 -Cabrol C: Persönliche Mitteilung auf Anfrage 1981
- 23 -Calne RY, Rolles K, White DJG, Thiru S, Evans DB, Henderson R, Hamilton DL, Boone N, McMaster P, Gibby O, Williams R: Cyclosporin A in clinical organ grafting. *Transpl. Proc.* 1:349,1981
- 24 -Campeau L, Pospisil L, Grondin P, Dyrda I, Lepage G: Cardiac catheterization findings at rest and after exercise in patients following cardiac transplantation. *Am J Cardiol* 25:523, 1970
- 25 -Campeau L, David P, Dyrda I : Selection of recipients for cardiac transplantation. *Can Med Assoc J* 102:1051, 1970
- 26 -Cannom DS, Graham AF, Harrison DC: Electrophysiological studies in the denervated transplanted human heart. *Circ Res* 32:268, 1973
- 27 -Caves PK, Stinson EB, Griepp RB, Rider A, Dong E, Jr., and Shumway NE: Experience with fifty-four cardiac transplants at Stanford University, *Surgery* 74:307, 1973
- 28 -Caves PK, Stinson EB, Billingham ME, Rider AK, Shumway NE: The diagnosis of human cardiac allograft rejection by serial cardiac biopsy. *J. Thorac Cardiovasc Surg* 66:461, 1973

- 29 -Caves PK, Stinson EB, Billingham M, Shumway NE: Percutaneous transvenous endomyocardial biopsy in human heart recipients. *Ann Thorac Surg* 16:325, 1973
- 30 -Caves PK, Billingham ME, Stinson EB, Shumway NE: Serial transvenous biopsy of the transplanted human heart. Improved management of acute rejection episodes. *Lancet* 4:821, 1974
- 31 -Caves PK, Schulz WP, Dong E, Stinson EB, Shumway NE: New instrument for transvenous cardiac biopsy. *Am J Cardiol* 33:264, 1974
- 32 -Chou S, Gallagher JG, Merigan TC: Controlled trial of intravenous acyclovir in heart-transplant patients with mucocutaneous herpes simplex infections. *Lancet* 27:1392, 1981
- 34 - Clark DA, Schroeder JS, Griep RB, Stinson EB, Dong E.Jr., Shumway NE, Harrison DC: Cardiac transplantation in man. Review of first three years experience. *Am J Med* 54:563, 1973
- 33 -Clark DA, Stinson EB, Griep RB, Schroeder JS, Shumway NE, Harrison DC: Cardiac transplantation in man: VI. Prognosis of patients selected for cardiac transplantation. *Ann Intern Med* 75:15, 1971
- 35 -Connor RCR: Heart damage associated with intracranial lesions. *Brit Med J* 3:29, 1968
- 36 -Cooley DA, Bloodwell RD, Hallman GL, and Nora, J.J.: Transplantation of the Human Heart: Report of Four Cases. *JAMA*, 205:479, 1968
- 37 -Cooley DA, Bloodwell RD, Hallmann GL : Cardiac Transplantation for Advanced Acquired Heart Disease. *J.Cardiovasc. Surg. (Blalock Issue)*, 9:403-413, 1968

- 38 -Cooley DA, Hallman GL, Bloodwell RD, Nora JJ,: Human Heart Transplantation: Experience with Twelve Cases. Amer.J. Cardiol., 22:804, 1968
- 38a -Cooley DA, Bloodwell RD, Hallman GL : Cardiac transplantation: General considerations and results. Ann Surg 169:892, 1969
- 39 -Cooley DA, Hallman GL, Liotta D, Leachman RD, Messmer BJ, : Cardiac Replacement: Current Status of Cardiac Transplants Prostheses. Ann.Int.Med. 73(5):677, 1970
- 39a -Cooper DKC, Wicomb WN, Boyd ST, Lanza RP, Noritzky D, Hassoulas J, Barnard CN : Orthopic and heterotopic heart transplantation: aspects of the Cape Town experience Transplant. Proc. 40:1232, 1983
- 40 -Copeland JG: Persönliche Mitteilung auf Anfrage 1981
- 41 -Coulson AS, Millan BA, Griep RB, Stinson EB, Dong E, Shumway NE : Lymphocyte tissue culture studies on human heart transplant recipients: I Screening recipients for serum factors, which inhibit the mixed lymphocyte reaction. Ann.Surg.179(6):930, 1974
- 42 -Coulson AS, Zeitmann VH, Charlene Struthers, Dong E,Jr., Stinson EB, Griep RB, Cohn RB, Shumway NE, Clin.ext. Immunol. 26:623-31, 1976
- 43 -DeBaakey ME, Diethrich ED, Glick G, Noon GP, Butler WT, Rossen RD, Liddicoat JE, Brooks DK: Human cardiac transplantation: Clinical experience, J.Thorac Cardiovascular Surg. 58:303-317, 1969

- 44 -Dong E, Griep RB, Stinson EB, Shumway NE: Clinical transplantation of the heart, *Ann.Surg.* 176:503, 1972
- 45 -Dubost Ch, Cachera JP: Trois cas de greffe allogénique du coeur chez l'homme. *Arch. Mal. Coeur* 62(6):747-758, 1969
- 46 -Ducker TB: Increased intracranial pressure and pulmonary edema - I, clinical study of 11 patients. *J.Neurosurg.* 28:112, 1968
- 47 -Ducker TB, Simmons RL: Increased intracranial pressure and pulmonary edema - II, the hemodynamic response of dogs and monkeys to increased intracranial pressure. *J.Neurosurg.* 28:118, 1968
- 48 -Ducker TB, Simmons RI, Anderson RW: Increased intracranial pressure and pulmonary edema - III, the effect of increased intracranial pressure on the hemodynamics of chimpanzees. *J.Neurosurg.* 29:475, 1968
- 49 -Ellis RJ, Walton C, Lillehei PhD, Zabriskie JB: Detection of circulating Heart-Reactive Antibody in Human Heart Transplants, *JAMA* 211:1505, 1970
- 50 -English TAH, Cory-Pearce R, Mc.Gregor C, Wallwork J: Cardiac transplantation; 3,5 year experience at Papworth Hospital. *Transpl.Proc.* 40:1283, 1983
- 51 -Favaloro RG, Effler DB, Laurence K, Viljoen JF: Heart transplantation report of a case. *Cleveland Clinic Quarterly* 36:67, 1969
- 52 -Fentz V, Gormsen J: Electrocardiographic patterns in patients with cerebrovascular accidents. *Circulation* 25:22, 1962

- 53 -Fernbach DJ, Nora JJ, Cooley DA: Prospective tissuetying for heart transplants. *Lancet* 1:425, 1969
- 54 -Fontan F, Bricaud H, Broustet P: Transplantation cardiaque pour fibrose myocardique et polyvalvulopathie, *Arch.Mal.Coeur* 62(6):813-828, 1969
- 55 -Gandjbakhch I, Rottembourg J, Conseiller C, Mattei MF, Christides C, Guiraudon G, Cabrol C, Cabrol A: Le choix du receveur dans la transplantation cardi aque humaine, *La Nouv.Pr.méd.* 4(12):867, 1975
- 56 -Goodman DJ, Rossen RM, Ingham R, Rider AK, Harrison DC: Sinus node function' in the denervated human heart. Effect of digitalis. *37:612*, 1975
- 57 -Gotlieb AI, Crosby D, Lemire GG, Huang S: A study of human cardiac allograft in a patient with four year survival *CMA J.* 110:154, 1974
- 58 -Graham AF, Schroeder JS, Grieppe RB, Stinson EB, Harrison DC: Does cardiac transplantation significantly prolong life and improve its quality? *Circulation* 48 (suppl III):111-116,1973
- 59 -Graham AF, Schroeder JS, Rider AK: Acute Rejection in the Long-Term Cardiac Transplant Survivor. *Circulation* 49:361,1974
- 60 -Graham AF, Stinson EB, Rider AK, Shumway NE, Harrison DC: Heart transplantation: current indications and long-term results. *Transplant Proc* 6 (Suppl 1):17, 1974
- 61 -Grieppe RB, Stinson EB, Dong E, Clark DA, Shumway NE: Acute rejection of the allografted human heart. *Ann Thorac Surg* 12:113, 1971
- 61a -Grieppe RB, Stinson EB, Clark DA, Dong E, Shumway NE: The cardiac donor, *Surg Gynecol Obstet* 133:792,1971

- 62 -Griep RB, Stinson EB, Dong E, Philips RG, Morell RM, Shumway NE: Use of antithymozyte globulin in human heart transplantation Circ.45(Suppl I):147, 1972
- 63 -Griep RB, Dong E, Stinson EB, Shumway NE: Advances in Human Heart Transplantation. Transpl.Proc.5(1):835, 1973
- 64 -Griep RB, Stinson EB, Bieber CP, Reitz BA, Copeland JG, Oyer PE, Shumway NE: Human Heart Transplantation. Current Status. Ann. of Thoracic Surgery 22(2):171-75, 1976
- 65 -Griep RB, Stinson EB, Bieber CP, Reitz BA, Copeland JG, Oyer PE, Shumway NE: Control of graft arteriosclerosis in human heart transplant recipients. Surgery 81:262, 1977
- 66 -Griep RB: Persönliche Mitteilung auf Anfrage
- 67 -Griffith BP, Hardesty RL, Bahnson HT, Starzl TE, Deeb GM: Cardiac transplantation with Cyclosporin A and Prednison Ann.Surg. 196:324, 1982
- 68 -Griffith BP, Hardesty RL, Bahnson HT, Bernstein RL, Starzl TE: Cardiac transplants with Cyclosporin A and low-dose Prednisone: histologic graduation of rejection. Transpl.Proc. 40:1241, 1983
- 69 -Grondin P, Lepage G, : Experience of the Montreal Heart Institute. Laval-Medical 41:145, 1970
- 70 -Guilmet D, Soyer R, Gandjbakch I, Brunet A, Gontard F, Kaufman H, Legrain M, Dubost Ch: Un cas d'homotransplantation cardiaque. Analyse des phénomènes de rejet. Laval Médical 41(Supp.I):683, 1970

- 71 -Hallman GL, Cooley DA: Problems and Results of Cardiac Transplantation. *Progr.Cardiovasc.Dis.* 12(3):213, 1969
- 72 -Hallman GL, Leachman RD, Leatherman LL, Bloodwell RD, Nora JJ, Milam JD, Cooley DA: Factors influencing survival after Human Heart Transplantation. *Ann.Surg.*170:593, 1969
- 73 -Hallman GL, Leatherman LL, Leachman RD : Function of the transplanted human heart. *J.Thorac Cardiovasc.Surg.* 58:318-325, 1969
- 74 -Hastillo A, Hess ML, Lower RR: Cardiac transplantation: expectations and limitations. *Mod.Conc.cardiovasc.disease* 50:13, 1981
- 75 -Henry E, Manties J-R, Baille J, Goudard A, Jaquenod P: Transplantation cardiaque: a propos d'un cas. *Arch.Mal.Coeur* 62(6):809-817, 1969
- 76 -Ingels NB, Ricci DR, Daughters GT, Alderman EL, Stinson EB: Effects of heart rate augmentation on left ventricular volumes and cardiac output of the transplanted human heart. *Circulation* 56. Suppl II-32, 1977
- 77 -Jamieson SW, Stinson EB, Shumway NE: Cardiac transplantation in 150 patients at Stanford University. *BrMed J* 1:93, 1979
- 78 -Jamieson SW, Reitz BA, Oyer PE, Bieber CP, Stinson EB, Shumway NE: Current management of cardiac transplant recipients. *Br. Heart J* 42:703, 1979
- 79 -Kahn DR, Reynolds EW, Walton AJ, Vathayanon S, Sloan H: Human heart transplantation for cardiomyopathy. *Surg* 67:122-128, 1970

- 80 -Kahn DR, Carr EA, Kirsh MM: Long-Term Function after Human Heart Transplantation. JAMA 218(11):1699, 1971
- 81 -Kantrowitz A, Haller JD, Joos H, Cerruti MM, Carstensen HE: Transplantation of the Heart in an Infant and an Adult. Am. J.Card.22:782, 1968
- 82 -Klinner W: Herztransplantation. Langenbecks Archiv 329:795,1971
- 83 -Klinner W: Persönliche Mitteilung auf Anfrage
- 84 -Kosek JC, Bieber CP, Lower RR: Heart graft arteriosclerosis Transplant Proc. 3:512, 1971
- 85 -Kramer W, Tuynman JA: Acute intracranial hypertension; an experimental investigation. Brain Res. 6:686, 1967
- 86 -Kuwert E, Bertrams J: Transplantationsantigene des Menschen, das HL-A System. Dt.Med.Wschr. 36:1843, 1970
- 87 -Lamoureaux G: The use of ALG in 54 cases of heart transplantation. Laval Med. 41:239, 1970
- 88 -Levinsky L, Kessler E, Lurie M, Ben-Bassai M, Levy MJ: Ultrastructural and Histopathologic Observations of a Human Cardiac Transplant with Features of Rejection. Am.J.Path. 53:611, 1969
- 89 -Lichtlen P: Indikationen der Herztransplantation, Symposium über Transplantation verschiedener Organe und Gewebe. 1971
- 90 -Lower RR, Graham WH, Thomas RE, Grinnan GLB, Kontos HA, Kemp VE: Current State of Clinical Heart Transplantation. Transplant.Proc. 3(1):333, 1971

- 91 -Lower RR: Current Status of Clinical Cardiac Transplantation.  
Transplant.Proc. 6:107, 1974
- 92 -Lower RR: Persönliche Mitteilung auf Anfrage
- 93 -Mason JW, Stinson EB, Hunt SA, Schroeder JS, Rider AK: In-  
fections after cardiac transplantation: relation to rejection  
therapy. Ann Intern Med 85:69, 1976
- 94 -Mason JW, Winkle RA, Ingels NB, Daughters GT, Harrison DC,  
Stinson EB: Hemodynamic effects of intravenously administered  
quinidine on the transplanted human heart. Am J Cardiol  
40:99, 1977
- 95 -Michaud P, Termet H, Dureau G, Chassignolle J, Rassat J:  
Un cas de transplantation cardiaque pour myocardiopathie  
arrivée au terme de son évolution. Arch. Mal. Coeur 62(6):780-802,  
1969
- 96 -Milam JD, Shipkey FH, Lind CJ, Nora JJ, Leachman RD,  
Rochelle DG, Bloodwell RD, Hallman GL, Cooley DA: Morpho-  
logic findings in human cardiac allografts. Circ.41:519, 1970
- 97 -Mitchell CD, Gentig SR, Boen JR, Bean B, Groth KE, Balfour HH:  
Acyclovir therapy for mucocutaneous herpes simplex infections  
in immunocomprised patients. Cancer 27:1389, 1981
- 98 -Montgomery JR, Barrett FF, Williams TW, Jr.: Infectious Compli-  
cations in Cardiac Transplant Patients. Transpl.Proc.5(3):1239,  
1973
- 99 -Nègre E, Chaptal PA, Grolleau D, Cabasson J, Joyeux H, Capo-  
riccio A: Transplantation cardiaque. Arch.Mal.Coeur 62(6):838, 1969

- 100 -Oyer PE, Stinson EB, Shumway NE: Cardiac transplantation: Current indications and results. 9.Gemeinsame Tagung Dtsch. Österr.Ges.Intern.Intensivmed. Linz 15.-17.Sept.1977
- 101 -Oyer PE, Stinson EB, Bieber CP, Reitz BA, Raney AA, Baumgartner WA, Shumway NE: Diagnosis and treatment of acute cardiac allograft rejection. Transplant Proc 11:296, 1979
- 102 -Oyer PE, Stinson EB, Reitz BA, Bieber CP, Jamieson SW, Shumway NE: Cardiac transplantation: 1980, Transplant.Proc. 13:199, 1981
- 103 -Oyer PE, Stinson EB, Jamieson SW, Hunt SA, Billingham M, Scott W, Bieber CP, Reik BA, Shumway NE: Cyclosporin A in cardiac allografting: a preliminary experience. Transpl.Proc. 40:1247, 1983
- 104 -Patel R, Terasaki PI: Significance of the positive cross-match test in kidney transplantation. New England J.Med. 280:735,1969
- 105 -Pennock JL, Oyer PE, Reitz BA, Jamieson SW, Bieber CP, Wallwork J, Stinson EB, Shumway NE: Cardiac transplantation in perspective for the future. Survival, complications, rehabilitation and cost. J.Thorac.Cardiovasc. Surg. 83:168, 1982
- 106 -Pope SE, Stinson EB, Daughters GT, Schroeder JS, Ingels NB, Alderman EL: Exercise response of the denervated heart in long-term cardiac transplant recipients. Am.J.Card. 46:213,1980
- 107 -Potworowski EF, PhD: Report of histocompatibility in 70 heart transplants. Laval Medical 41:217, 1970
- 108 -Reemtsma K: Persönliche Mitteilung auf Anfrage

- 109 -Reichart B: Herztransplantation 1981. Eine Standortbestimmung.  
Fortschr.Med. 16:603, 1981
- 110 -Reitz BA, Bieber CP, Raney AA, Pennock JL, Jamieson SW,  
Oyer PE, Stinson EB: Orthotopic heart and combined heart and  
lung transplantation with cyclosporin-A immune suppression.  
Transpl.Proc. 13:393, 1981
- 111 -Remington JS, Gaines JP, Griepp RB, Shumway NE: Further  
experience with Infection after cardiac transplantation.  
Transpl.Proc. 4:699, 1972
- 112 -Rider AK, Copeland JG, Hunt SA, Mason J, Specter MJ, Winkle  
RA, Bieber CP, Billingham ME, Dong E, Griepp RB, Schroeder  
JS, Stinson EB, Harrison DC, Shumway NE: The status of cardiac  
transplantation. Circulation 52:531, 1975
- 113 -Ross D, Ch.B.: Report of a Heart Transplant Operation.  
Amer.J.Cardiol. 22:838, 1968
- 114 -Rottembourg R, Gandjbakhch I, Guiraudon G, Mattei MF,  
Cabrol A, Cabrol C: Aspects actuels de la transplantation  
cardiaque humaine II. Surveillance postoperative et résultats.  
Nouv.Presse med. 6:819, 1977
- 115 -Rottembourg J, Cabrol A, Mattei MF, Michat L, Thereau Y,  
Gandjbakhch J, Guiraudon G, Cabrol C: Clinical Status of eleven  
patients one year after human heart transplantation. Transpl.  
Proc. 13:212, 1981
- 116 -Saunders AM, Bieber Ch: Pathologic findings in a case of cardiac  
transplantation. J.A.M.A. 206(4):815, 1968
- 117 -Scheuer J: Electrocardiographic findings in cardiac trans-  
plantation. Circulation 40:289, 1969

- 118 -Schroeder JS, Popp RL, Stinson EB, Dong E, Shumway NE, Harrison DC: Acute rejection following cardiac transplantation - phonocardiographic and ultrasound observations. *Circ.* 40:155, 1969
- 119 -Schroeder JS: Hemodynamic performance of the human transplanted heart. *Transplant Proc.* 11:304, 1970
- 119a -Schroeder JS, Stinson MD, Dong E Jr, Flamm, Shumway NE, Harrison DC: Cardiac transplantation in four patients: hemodynamic function in the immediate postoperative period. *J. Thorac Cardiovasc Surg.* 59(2):115, 1970
- 120 -Schroeder JS, Rider AK, Stinson EB, Shumway NE: Cardiac transplantation: review of seven years. *Transplant Proc* 8:5, 1976
- 121 -Sebening F, Klinner W, Meisner H, Schmidt-Habelmann P, Struck E, Spelsberg F, Lucas M, Pragojevic B, Nitschke J, Beer R, Soga D, Manz R, Boldt U, Dietrich HP, Solhdja H, Charlet D, Rudolph W, Dietze G, Baubkas H, Müller-Seydlitz P, Zeitlmann F, Pickardt R, Mesmer K, Land W, Kugler J, Beck OJ, Schauer A, Konopka P: Bericht über die Transplantation eines menschlichen Herzens. *Dt.Med.Wschr.* 17(94):883, 1969
- 122 -Sebening F: Transplantation of the heart. *Langenbecks Arch. Chir.* 325:731, 1969
- 123 -Sen PK: Human heart transplantation. *Am.J.Cardiol.* 22:286, 1968
- 124 -Shaver JA, Leon DF, Gray S, Leonhard JJ, Bahnson HT: Hemodynamic Observations after Cardiac Transplantation. *New Engl.J.Med.* 281:882, 1969
- 125 -Sharon AH: Outpatient care of the Stanford cardiac transplant patient the Cyclosporin Era 1982

- 126 -Shumway NE: Transplantation Anniversary Symposium. The Texas Heart Institute, the German Heart Center. Sept. 82, Athen
- 127 -Silverman JF, Liplon MJ, Graham A, Harris St, Wexler L : Co-ronary arteriography in long term human cardiac transplantation Survivors. Circ. 50:838, 1974
- 128 -Sing G, Rubin BS, Thompson ME, Hardesty R, Griffith B, Bahnson HT, Starzl T: Positive warm T-cell crossmatch in cardiac trans-plantation: with transient vasculitis and without hyperacute rejection. Transplantation: 33:564, 1982
- 129 -Stemple DR, Hall RJ, Mason JW, Harrison DC: Electrophysio-logical effects of edrophonium in the innervated and the trans-planted denervated human heart Br.Heart J. 40:644, 1978
- 130 -Stinson EB, Dong E, Schroeder JS, Norrison DC, Shumway NE: Initial clinical experience with heart transplantation. Am.J. Cardiol., 22:791, 1968
- 131 -Stinson EB, Griepp RA, Clark DA, Dong E, Shumway NE: Cardiac transplantation in man. VIII. Survival and function. J.Thorac Cardiovasc Surg 60:303, 1970
- 132 -Stinson EB, Bieber ChP, Griepp RB, Clark DA, Shumway NE, Remington JS: Infectious complications after cardiac transplan-tation in man. Ann Int Med 74:22, 1971
- 133 -Stinson EB, Griepp RB, Dong E, Shumway NE: Results of human heart transplantation at Stanford University. Transplant. Proc. 3(1):337, 1971

- 134 -Stinson EB, Griepp RB, Payne R, : Correlation of histocompatibility matching with graft rejection and survival after cardiac transplantation in man. *Lancet* 2:459, 1971
- 135 -Stinson EB, Griepp RB, Schroeder JS, Dong E, Shumway NE: Hemodynamic observations one and two years after cardiac transplantation in man. *Circulation* 45:1183, 1972
- 136 -Struck E, König E, Hagl S, Land W, Richter J, Billing J, Döring G, Feiffel G, Gokel J, Gossner W, Hammer C, Klein U, Meisner H, Meyendorf R, Schmidt-Habelmann P, Seling B, Sebening F: Herztransplantation erste klinische Erfahrung mit über einjähriger Nachbeobachtung. *Herz*
- 137 -Taquini AC, Fermoss JD, and Aramendia P: Behavior of the right ventricle following acute constriction of the pulmonary artery. *Circulation Res.*, 8:315, 1960
- 138 -Terasaki PI, von Diepow M, Davidson CJ: Serotyping for honotransplantation. XXIV. Heart transplantation. *Am.J. Cardiol.* 24:500, 1969
- 139 -Thomson JG: Production of severe atheroma in a transplanted human heart. *Lancet* 2:1088,1969
- 140 -Überfuhr P, Reichart B, Welz A, Kreuzer E, Kemkes BM, Kliner W, Hammer C, Ertel W, Reichenspurner H, Gokel M, Land W, Franke N, Mathes P: Bericht über eine erfolgreiche orthotope Herztransplantation in Deutschland. *Klin. Wochenschr.* 60:1435,1982
- 141 -Watson DC, Reitz BA, Baumgartner WA, Raney AA, Oyer PE, Stinson EB, Shumway NE: Distant heart procurement for transplantation Surgery 86:56, 1979

- 142 -Watson DC, Reitz BA, Oyer PE, Stinson EB, Shumway NE:  
Sequential orthotopic heart transplantation in man. Transplan-  
tation 30:401, 1980
- 143 -Webb WR, Sugg Winfred L, Ecker RR: Heart Preservation and  
Transplantation, Experimental and Clinical Studies, Amer.J.  
Cardiol. 22:820, 1968
- 144 -Weidner WA, Lower RR, Kemp Eric, Vinik Melvin: Chest  
Roentgenographic Findings in the acute rejection crisis in human  
cardiac transplants. Radiology 93:1267, 1969
- 145 -Weil R, Clarke DR, Iwaki Y, Porter KA, Koep LJ, Paton BC,  
Terasaki PI, Starzl TE: Hyperacute rejection of a transplanted  
human heart Transplantation: 32:71, 1981
- 146 -Williams GM, DePlanque B, Graham WH, Lower RR: Partici p-  
ation of antibodies in acute cardiac-allograft rejection in man.  
New Engl.J.Med. 281:1145, 1969
- 147 -William VL, Cooper T, and Hanlon CR: Return of neural responses  
after autotransplantation of the heart. Am.J.Physiol. 207:187,  
1964
- 148 -Yao JK, et al.: Heart Transplantation. The Canadian J.Surg.  
16:70, 1973
- 149 -Zerbini EJ, Décourt LV: Experience on three cases of human  
heart transplantation. Laval Médical 41:150, 1970
- 150 -Cosmas and Damian in the 20th century. N.Engl.J.Med. 305:280,  
1981

- 151 -Cardiac transplantation in the United Kingdom, Council of the British Cardiac Society. Br. Heart J.: 52,679-82,1984
- 152 -R.M. Bolman, Cardiac transplantation: realities in 1985. Ann. Thorac. Surg.: 39,301-302,1985
- 153 -R.M. Bolman, R.W. Anderson, B.Elick, N. Ascher, K.C. Simmons: Cardiac transplantation without a prospective crossmatch. Transpl. Proc. 17,209-211, 1985
- 154 -R.G. Cohen, E.G. Hoyt, M.E. Billingham, Ch.P. Bieber, S.W. Jamieson, N. Shumway: Myocardial Fibrosis due to Cyclosporine in Rat heterotopic heart transplantation. Heart Transplant 3: 355-358,1984
- 155 -K.D. Dawkins, P.J. Oldershaw, M.E. Billingham, S.A. Hunt; S.W. Jamieson, P.E. Oyer, E.B. Stinson, N.E. Shumway: Noninvasive assessment of cardiac allograft rejection. Transpl. Proc. 17, 215-217, 1985
- 156 -O.H. Frazier, D.A. Cooley, G.A. Painvin, L.B. Chandler, O.U.J. Okereke: Cardiac transplantation at the Texas Heart Institute: comparative analysis of two groups of patients. Ann. Thorac. Surg.: 39:303-307, 1985
- 157 -J.M. Gokel, B. Reichart, E. Struck : Human cardiac transplan - tation - evaluation of Morphological changes in serial endo- myocardial Biopsies. Path.Res.Pract. 178,354-364, 1985
- 158a -B.v. Graffenried, P. Krupp: Nebenwirkungen von Cyclosporin A nach Nierentransplantation und bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen. Internist : 26,542-548, 1985
- 158 -B.P. Griffith, R.L. Hardesty, A. Lee, A. Trento, M.E. Thompson, A.P. Shapiro, H.T. Bahnson: The response of Cyclosporine toxicity to Azathioprine and reduced Cyclosporine dose. Heart Transplant. 2Suppl. Febr. 148, 1985

- 159a Hetzer R., Warnecke H., Schüler S., Süthoff U., Wonigeit K., Lang W., Herrmann G., Hepp A., Schaps D., Borst H.G.: Herztransplantation. Internist 26:563-568, 1985
- 159 -R.Hetzer : Herztransplantation 1985. Münch.med.Wschr. 127: 354-355,1985
- 160 -D.P. Humen, F.N. McKenzie, W.J. Kostuk : Restricted myocardial Compliance one year following cardiac transplantation. Heart Transplant. 3, 341-345, 1985
- 161 -S.W. Jamieson: Recent developments in heart and heart-lung transplantation. Transplant. Proc. 17:199-203, 1985
- 162 -A. Keren, A.M. Gillis, R.A. Freedman, J.C. Baldwin, M.E. Billingham, F.B. Stinson, M.B. Simson, J.W. Mason: Heart transplant rejection monitored by signal-averaged electrocardiography in patients receiving cyclosporine. Circ. 70: 124-129, 1984
- 163 -B.D. Myers, J. Ross, L. Newton, J. Luetscher, M. Perlroth: Cyclosporine associated chronic nephropathy. New Engl.J. Med. 311: 699-705, 1984
- 164 -G.A. Painvin, O.U.J. Okereke, O.H. Frazier, B.D. Kahan, C.T. Van Buren, D.A. Cooley: Cardiac transplantation: current results of Cyclosporine treated patients at the Texas Heart Institute. Transplant. Proc. 17: 223-224, 1985
- 165 -A. Pomerance, PGJ Stovin: Heart transplant pathology: the British experience. J. Clin. Pathol. 38: 146-159, 1985
- 166 -W. Ertel, H. Reichenspurner, C. Hammer, C. Lersch, M. Plahl, W. Brendel, B. Reichart, B.M. Kemkes, B. Reble, J.M. Gokel: Cytoimmunologic monitoring: a method to reduce biopsy frequency after cardiac transplantation. Transplant. Proc. 17: 204-206, 1985

- 167 -P.A. Woodbridge, J.C. Rutledge: New Engl. J. of Med. 312:  
49-50, 1985
- 168 -M. Yacoub, P. Alivizatos, A. Khaghani, A. Mitchell: The use of  
Cyclosporine, Azathioprine and Antithymocyte Globulin  
with or without low-dose steroids for immunosuppression of  
cardiac transplant patients. Transplant.Proc. 17: 221-222,1985



Institute:

1. Number of patients, transplanted to date:

|                        |     |
|------------------------|-----|
| coronary heart disease | ... |
| cardiomyopathy         | ... |
| valvulae heart disease | ... |
| others                 | ... |

2. Contraindication for transplantation:

age:      >45 years      ☐  
          >50                      ☐  
          >55                      ☐  
          >60                      ☐

pulmonary vascular resistance: > 5 units ☐  
> 8 - 10 units ☐  
>10 units ☐

|                                    |           |                          |
|------------------------------------|-----------|--------------------------|
| pulmonary arterial pressure (mean) | > 40      | <input type="checkbox"/> |
|                                    | > 50      | <input type="checkbox"/> |
|                                    | > 60 mmHg | <input type="checkbox"/> |

|                                     |     |                          |     |                          |
|-------------------------------------|-----|--------------------------|-----|--------------------------|
| diabetes mellitus requiring insulin | yes | <input type="checkbox"/> | non | <input type="checkbox"/> |
| unresolved lung infarction          | yes | <input type="checkbox"/> | non | <input type="checkbox"/> |
| infection                           | yes | <input type="checkbox"/> | non | <input type="checkbox"/> |
| others .....                        |     |                          |     |                          |

3. Indication for transplantation:

|                   |        |                          |
|-------------------|--------|--------------------------|
| ejection fraction | < 30 % | <input type="checkbox"/> |
|                   | < 25 % | <input type="checkbox"/> |
|                   | < 20 % | <input type="checkbox"/> |
|                   | < 15 % | <input type="checkbox"/> |

```
cardiac index < 2,51/min/m2
      <2,0
      <1,5
```

others . . . .

#### 4. Diagnosis of rejection passed on:

- ☐ electrocardiogramm
- ☐ endomyocardial biopsy
- ☐ immunological monitoring
- (determination of circulating lymphocytes)
- others .....

5. Which criterion enables the earliest detection of rejection

|                          |                          |
|--------------------------|--------------------------|
| electrocardiogramm       | <input type="checkbox"/> |
| endomyocardial biopsy    | <input type="checkbox"/> |
| immunological monitoring | <input type="checkbox"/> |
| others .....             |                          |

6. Therapy of rejection:

corticosteroids

if yes, in what dosis .....

immunsupressiv agents

if yes, in what dosis .....

ATG

if yes, in what dosis .....

others.....

7. Prevention of graft-arteriosclerosis:

anticoagulants

☐

antiplatelet agents

☐

diet

☐

others .....

8. Cause of death

infection

.....

rejection

.....

graft arteriosclerosis

.....

pulmonary hypertension

.....

others

.....

9. Donor choice

routine coronary arteriography preformed

for all ages

☐

> 25 years

☐

> 30

☐

> 35

☐

maximal age of donor

30

☐

35

☐

40 years and more

☐

10. Survival

one-year survival

.....

two year survival

.....

Zusammenstellung der Transplantationszentren , die derzeit aktiv sind:

Stanford University Medical Center, N.E. Shumway, M.D.

Medical College of Virginia, R. Lower, M.D.

University of Cape Town, South Africa, C. Barnard, M.D.

Hospital Pitie Salpetriere, Paris, France, C. Cabrol, M.D. .

Columbia University, College of Physicians and Surgeons, New York,  
K. Reemtsma, M.D.

State University of New York, Downstate-Medical Center, Brooklyn,  
R. Griepp, M.D.

University of Arizona, Tuscon, J. Copeland, M.D.

University of Wisconsin, Madison, D. Kahn, M.D.

University of Cambridge, England, T. English, M.D.

Harefield-Hospital, London, England, M.Yacoub, M.D.

Sanatoria Guemes Hospital Privado, Buenos Aires, Argentina,  
R. Favalaro, M.D.

Herzchirurgische Klinik, Klinikum Großhadern, Deutschland,  
Prof. W. Klinger

Herzchirurgische Abteilung, Deutsches Herzzentrum, Deutschland,  
Prof. Sebering

Texas Heart Institute of St. Luke's Episcopal and Texas Children's  
Hospital, Houston, D.A. Cooley, M.D.

University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh, B.P.  
Griffith, M.D.

University of Minnesota Hospitals, Minneapolis



## Lebenslauf

|                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Geboren                       | 11.4.1951 in München                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Eltern                        | Mutter: Johanna Wagner, geb. Stief, Hausfrau<br>Vater: Johann Wagner, Bankdirektor                                                                                                                                                                                                                             |
| Schule                        | 4 Jahre Volksschule in München<br>9 Jahre Gymnasium der Armen Schulschwestern<br>v.U.L.F. am Anger                                                                                                                                                                                                             |
| Abitur                        | am 29.Juni 1970, Gymnasium der Armen Schulschwestern v.U.L.F. am Anger                                                                                                                                                                                                                                         |
| Studium                       | Beginn im Wintersemester 1970/71 an der Universität München<br>SS1971 Naturwissenschaftliche Vorprüfung<br>WS1972/73 Ärztliche Vorprüfung<br>6.Aug.1976 Ärztliche Prüfung in München                                                                                                                           |
| Medizinal-<br>assistentenzeit | Kreiskrankenhaus Deggendorf<br>1.10.1976 - 31.9.1977                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Assistentenzeit               | 1.10.1976 - 31.12.1977 Kreiskrankenhaus Deggendorf<br>1.1.1978 - 31.12.1980 Deutsches Herzzentrum München<br>1.1.1981 Eintritt in die Bundeswehr mit Tätigkeit im Bundeswehrkrankenhaus München<br>1.11.1984 - 31.10.1985 Medizinische Klinik Innenstadt München<br>ab 1.11.1985 Bundeswehrkrankenhaus München |









